Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. N. Henning.

DIE FUNKTIONSUNTERSUCHUNG DES MAGENS MIT P_H - EMPFINDLICHEN SUBMINIATURSENDERN

A. Chatzipanagiotou

ATHEN 1966

1966 № 117

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0043

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. N. Henning.

DIE FUNKTIONSUNTERSUCHUNG DES MAGENS MIT P_H - EMPFINDLICHEN SUBMINIATURSENDERN

ATHEN 1966

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. N. Henning

DIE FUNKTIONSUNTERSUCHUNG DES MAGENS MIT PH-EMPFINDLICHEN SUBMINIATURSENDERN

Inaugural - Disseration
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich- Alexander- Universität
zu
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Aristide Chatzipanagiotou
aus Platania / Griechenland

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Ich danke Herrn Professor Dr. med. N. Henning, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen, dafür, dass ich in seiner Klinik wissenschaftlich arbeiten konnte. Herrn Professor Dr. med. K. Heinkel bin ich zu Dank verpflichtet, weil er mir das Thema zur Disseration überliess, mich in die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens einführte und bei der Zusammenstellung der Ergebnisse behilflich war.

Bei der Untersuchung von Magenkranken kann neben der Anamnesenerhebung, der klinischen Untersuchung und der Röntgendiagnostik auf die Prüfung der Funktion nicht verzichtet werden. Die Besichtigung der Magenhöhle (Gastroskopie), die bioptisch-histologische Untersuchung und die Zytodiagnostik sind Verfahren, die bei besonderer Indikation angewendet werden.

Zu Nachweis der Sekretionsleistung des Magens wird bei den üblichen Methoden Mageninhalt durch einen eingeführten Schlauch entnommen und untersucht. Die Belastung des Patienten durch die Magensonde ist sehr unterschiedlich. Bei einzelnen Kranken stösst die Anwendung von Magensonden auf unüberwindbare Schwierigkeiten, dieses gilt auch für Sonden, um das pH im Magen mit einer Glaselektrode zu messen. Es ist daher verständlich, dass man bereits zu Beginn dieses Jahrhunderts versuchte, die Magenfunktionsprüfung sondenlos vorzunehmen. Sahli entwickelte die Desmoidreaktion. Aus einem kleinen Gummibeutel wird durch Andauen eines rohen Katgutfaden Methylenblau frei, resorbiert und mit dem Harn ausgeschieden. Nach den Untersuchungen von Heinkel und Baumer ist die Quellung des Katgutfadens durch aktives peptisches Magensekret zur Öffnung der Pille von besonderer Bedeutung. An der Verfärbung des Harnes ist die positive Reaktion zu erkennen. Andere sondenlose Verhahren sind der Gastrazidtest, Diagnextest und die Untersuchung mit $45CaCO_3$. Alle diese Verfahren erlauben praktisch nur die Beantwortung der Frage, ob Säure im Magen produziert wird oder nicht. Beim nüchternen Patienten angewendet, lässt sich weiter die Aussage machen, ob eine Dauersekretion von saurem Magensaft vorliegt. Die Untersuchung mit Histamin erlaubt in einigen Fällen eine histaminpositive Anazidität, von der histaminrefraktären Achylie zu unterscheiden. Hyperfunktionszustände, entsprechend der Superazidität bei der Ausheberungsmethode, sind hingegen nicht mit genügender Sicherheit zu erkennen.

Einen wesentlichen Fortschritt zur sondenlosen Magenfunktionsdiagnostik war die Entwicklung des Subminiatursenders. pH-Werte aus dem Körperinneren können damit drahtlos an einem Messempfänger mitgeteilt werden. Diese Subminiatursender haben die Grösse einer Medikamentenkapsel Ein kommerziell gefertigtes Gerät*) steht heute für klinische Untersuchungen zur Verfügung. Es wurde in der vorliegenden Untersuchung die klinische Brauchbarkeit der Messanordnung überprüft.

Methoden und Material

I. Der Transistor-bestückte Kleinsender von 8 x I8 mm Grösse (Abb. I) ist in einer Kunststoffkapsel mit seiner Betriebsstromquelle untergebracht. Als pH - Fühler dient eine Antimon-Ringelektrode. Ihr Potential steuert den Frequenzhub des Senders. Die Betriebsdauer wird durch die Funktionszeit der Batterie begrenzt.

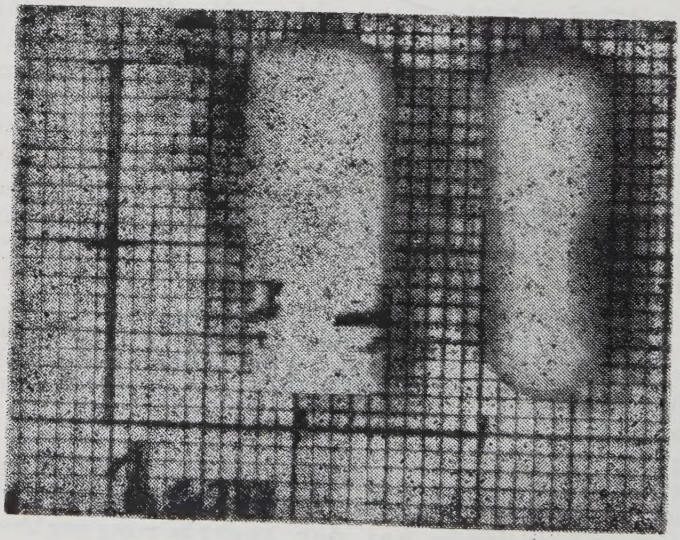


Abb. I : Endoradiosonde (links) neben einer Medikamentenkapsel auf Millimeterpapierunterlage

2. Der Messempfänger mit Wechselstromanschluss ist voll transistorisiert. Uber eine Gürtelantenne mit 3 Antennenspulen werden die Signale des Sendersaufgenommen und dem Messempfänger zugeführt (Abb. 2). Integriert und gleichgerichtet sind die Werte als Frequenzangabe an einem Drehspulinstrument oder an dem Ausschlag des eingebauten Fallbügelschreibers abzulesen.

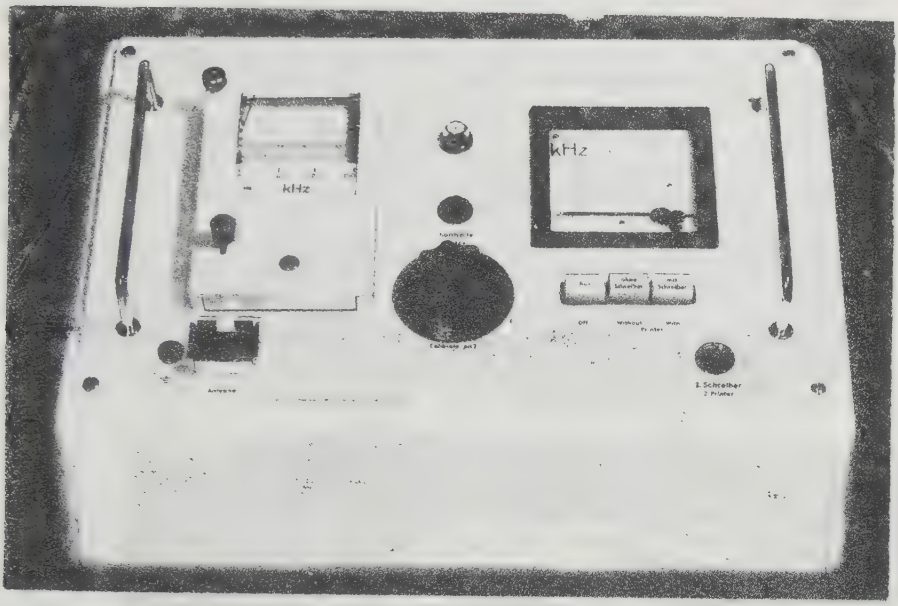


Abb. 2: Empfänger zur Endoradiosonde

3. Inbetriebnahme der Anlage: Einlegen des Subminiatursenders (Endoradiosonde) für 5 Min. in physiologische NaCl-Lösung. Es dringt dabei die Elektrolytlösung durch eine Dialysiermembran in den Batterieraum und bringt durch die Stromerzeugung den selbsterregbaren Sender in Betrieb. Misslingt die "Aktivierung der Kapsel", so kann der Batterieraum geöffnet werden und mit einer Injektionsspritze 1 Tropfen physiologische Kochsalzlösung eingebracht werden. Der Sender ist nachher wieder zu verschrauben. In letzter Zeit wird zur raschen Aktivierung empfohlen, NaCl-Lösung in den geschlossenen Batterieraum zu injizieren.

Für die Eichung des Senders stand eine Eichantenne zur Verfügung, die in einfacher Weise die Kapsel aufnahm (Abb. 3). Es ist aber auch möglich, die Eichung mit der Gürtelantenne vorzunehmen (Abb. 4).

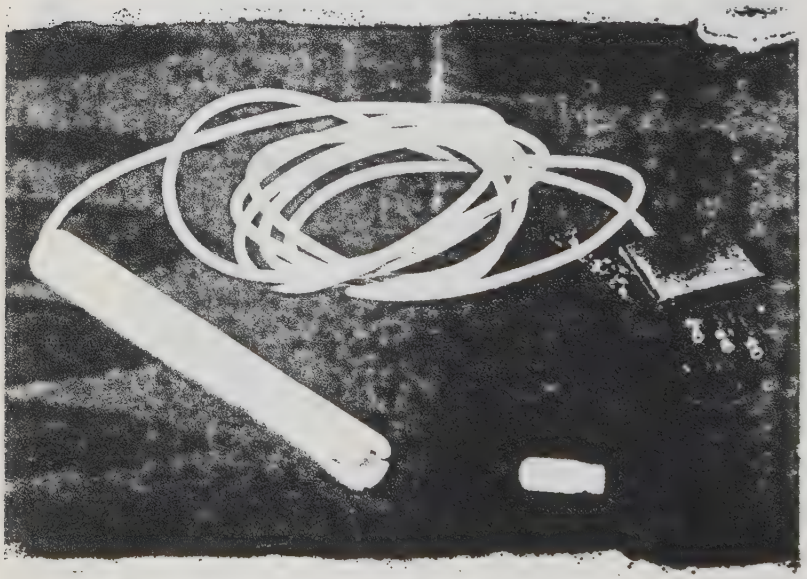


Abb. 3: Eichantenne mit Endoradiosonde im Vordergrund

---

* Die Gesamtapparatur und die pH-empfindlichen Messsender wurden von der Fa. TELEFUNKEN, Ulm, zur Verfügung gestellt. Für die Unterstützung der Untersuchung danken wir.

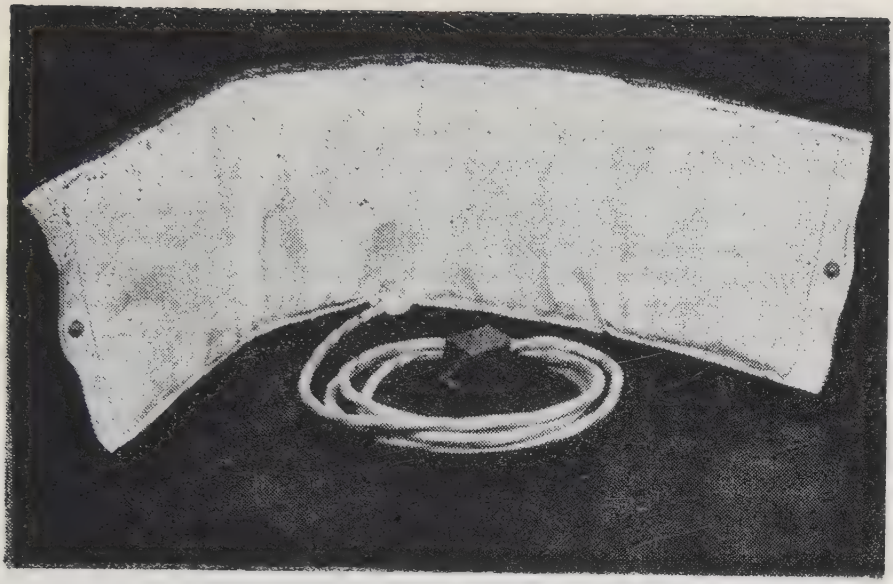


Abb. 4 : Gürtelantenne zur Empfangseinrichtung

Eine Konstanz der pH-abhängigen Signale tritt erst nach einer ausreichenden Alterung der Endoradiosonde ein. Hierzu werden die Sender 5 Min. in Pufferlösung pH 2 und anschliessend 2 Min. in Pufferlösung pH 7 bei 37°C gebracht.

Eichung: Die, mit destilliertem Wasser gespülte Sonde wird in Eichlösung pH 2 bei 37°C getaucht. Ständiges Umrühren verhindert einen Polarisationseffekt an den Elektroden. Der Abstimmknopf am Empfänger (Abb.2) wurde von der linken Endstellung nach rechts gedreht, bis das Minimum der Frequenzanzeige durchlaufen war. pH 2 stimmten wir dann auf 30kHz ab. Die Einstellung des Abstimmknopfes konnte bei dem von uns verwendeten Skalenknopf abgelesen werden. Damit war die Kontrolle der Einstellung und die wiederholte Messung mit mehreren Sonden möglich. Nach Registrierung der Eichmarken auf dem Fallbügelschreiber und Spülen der Sonde in Aqua destillata wurde der Frequenzwert für pH 7 * (37°C) festgestellt und registriert. Der Sender konnte nach Abspülen sofort appliziert werden.

Es wurden folgende Untersuchungen gemacht:

I. Bestimmung des Nüchtern-pH bei 44 Untersuchungen

2. Bikarbonatteste bei 24 nüchternen Versuchspersonen. Als " Standardalkalisierungstest" gaben wir 2 ml kalt gesättigte Natriumbikarbonatlösung mit 8 ml Aqua destillate verdünnt.

3. Alkaliteste nach Nahrungsaufnahme: In 36 Untersuchungen wurden vor und nach einer Mahlzeit das Magen-pH und die Reaktion auf den Alkalitest geprüft.

4. Vergleich der titrimetrischen Magensäurebestimmung mit den Ergebnissen der Endoradiosondenuntersuchung. Bei 20 Patienten wurde die Endoradiosonde an einem Faden befestigt, der durch das Lumen des Magenschlauches geführt war. Nach Einnahme der Endoradiosonde mit einem Schluck Wasser folgte die Einführung des Magenschlauches. Durch Zurückziehen der Endoradiosonde konnte diese in Schlauchnähe ficiert werden.

Die Säuresekretion prüften wir am Mageninhalt, der kontinuierlich mit einer Spritze aspiriert wurde. Wir verwendeten zwei 15-Min.-Proben vor und acht 15-Min-Proben nach Injektion von 0,5 ml Histamin subkutan. In allen Proben bestimmten wir durch Titration mit n/10 NaOH den Säuregehalt. Bei Nichtansprechen von Dimethylaminoazobenzol als Indikator wurde mit n/10 HCl bis zum Farbumschlag titriert und anschliessend die Gesamtazidität durch Titration mit n/10 NaOH ermittelt.

15mal erfolgte die vergleichende Untersuchung mit Titration des Magensekretes und der Endoradiosonde ohne Fixierung des Kleinsenders im Magen.

Bei der Titration anazider Mageninhaltsproben wurde zuerst mit n/10 NaOH bis zum Farbumschlag von Phenolphthalein titriert und anschliessend das Säuredefizit mit n/10 HCl ermittelt.

5. Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit der Magensekretion durch Vagolytika.

In 29 Untersuchungen wurde Ad 25I*) Diphenylessigsäure-Tropinium-Methyl-Bromid in einer Dosis zwischen 1 und 1,5 mg subkutan oder intramuskulär appliziert. Neben der direkten Beeinflussung des pH vom Mageninhalt wurden vor und nach der Medikamentenapplikation Alkalisierungsteste mit 2 ml kaltgesättigter Natriumbikarbonatlösung plus 8 ml Aqua destillata ausgeführt

---

*) Für die Uberlassung der Substantz haben wir der Fa. C.H.Boehringer und Sohn, Ingelheim/Rhein, zu danken.

Auswertung der Messergebnisse mit der Endoradiosonde

Von den Eichmarken pH 2 und pH 7 ausgehend wurden Spezialskalen nach Heinkel verwendet, um das pH einzelner Messpunkte festzulegen. Bei den Alkalisierungstesten erfolgte die Beschreibung des Kurvenverlaufes sowie die Messung der pH-Verschiebung und ihre Dauer.

Die Lage des Kleinstsenders im Duodenum oder Dünndarm wurde mit dem Säuretest geprüft. Blieb das pH nach Gabe von I Teelöffel Citropepsin flüssig ^{R} unbeeinflusst , so musste angenommen werden, dass der Sender sich bereits im Dünndarm befand.

Ergebnisse:

I. pH-Messungen im Magen bei nüchternen Patienten

~~Die Säuresekretion wird zentral und humoral gesteuert~~

Aus diesem Grunde erwartet man Abweichungen der Säuremessung nach Einführen einer Sonde und dem wirklich vorliegenden pH im Mageninneren bei nicht stimulierten, nüchternen Personen. Bei der Aufstellung der Tab. I wurde das Fehlen einer Nüchternsekretion (Ø), eine geringe (+) und eine ausgeprägte Sekretion (++ oder +++) mit einem Grenzwert von 20 mÄqu/I eingetragen. Die Zuordnung der pH-Werte von den Titrationsgraden (mÄqu HCl/I) ist in Abb. 5 wiedergegeben. Es besteht eine logarithmische Abhängigkeit. Nach unseren Untersuchungen muss ein negativer Säurenachweis bei pH-Werten 2,7 erwartet werden (Tab.I) Den Titrationsgraden über 20 mÄqu/I entsprechen pH-Werte I,8, mit der Endoradiosonde gemessen. Vergleicht man die Gruppen der Untersuchten mit hoher Nüchternazidität(über 35 Titrationsgrade), so fanden wir einen Mittelwert von pH I,6 und maximale Abweichungen pH <I,4 und pH 2 . War freie Säure mit der Sondenmethode nachweisbar, so war das pH stets 2 oder kleiner. Diskrepanzen ergaben sich bei den Fällen, die im Nüchternsekret keine freie HCl aufwiesen. Bei einem Mittelwert von pH 3,5, bei Patienten , ohne freie HCl im Nüchternsekret, fanden wir Schwankungen zwischen pH I,5 und pH 7,5. Bestand nach Koffein-Probetrunke eine Superazidität, so war der Nüchternmittelwert pH 2,9, die Schwankungsbreite pH I,5 bis pH 4.9. Zwei Patienten mit Normazidität hatten ein pH im nüchternen Magen von I,5 und 2. Bei Sub-und Anazidität waren die Werte stets über pH 2. Der Durchschnitt verschob sich von pH 3,0 über 4,7 auf pH 5 bei histaminrefraktärer Anazidität. Das Nüchtern pH mit 2, bzw. 2,5 wies bei zwei kranken mit Subazidität nach Koffeinprobetrunk trotz freier HCl über 20 mÄqu/I auf die Funktionsstörung der Magenschleimhaut hin.

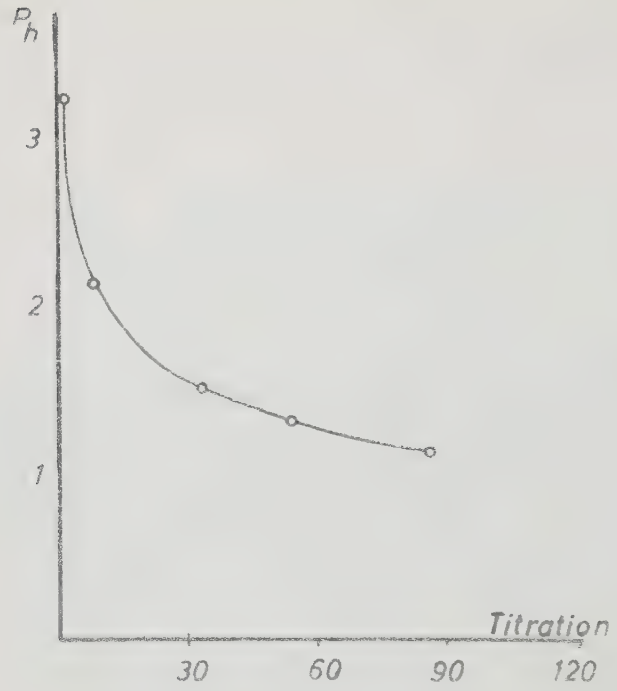


Abb.5: Abhängigkeit des pH von der Titrationsazidität nach G.Katsch und H.Pikkert

Die pH-Messung im Magen mit einem frei beweglichen pH-Fühler zeigt eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Sondenuntersuchung hinsichtlich des Nüchternsäuregehaltes und der Diagnose Super-,Norm-, Sub-oder Anazidität. Als kritische Bereiche darf man pH-Werte unter 2 hinsichtlich einer gesteigerten oder normalen Säuresekretion, bis pH 2,5 hinsichtlich einer Subazidität

Nücht-pH	Mittel-werte		freie Säure nach Sonden-einlegung	Säuresekre-tion nach klin.Unters	Klinische Diagnose
2			+++	super	chron.Gastritis
I,9			+++	super	Ulcus duodeni
I,4			+++	super	Ulcus duodeni
I	I,6		+++	super	Ulcus duodeni
2			+++ über 35	super	Magenbeschw.Superaz
I,4			+++	super	Ulcus duodeni
I,5			+++	norm	Wurzelreizsyndrom
I			++	super	Pa.-insuffizienz
2			++	super	Ulcus duodeni
2			++	super	Ulcus duodeni
2		I,8	++ über 20	super	mult.sklerose
I,8			++	super	Ulcus duodeni
I,8	I,9		++	super	keine Magenkrankh.
2			++	super	keine Magenkrankh.
I,9			++	super	Verdacht Ulcus duod
2			++	subazid	essent.Hypertonie
2,5			++	subazid	essent Hypertonie
I,8			+	super	prog.,gen.Skleroder
2			+	super	Leberpar.,chron.Gas
2	2,0		+ bis	super	Superazidität
2			+ 20	super	mult.Sklerose
2			+	super	Superazidität
4,9			Ø	super	Ohne Magenkrankh.
3			Ø	super	Eisenmangelanämie
I,5	2,5		Ø	super	Gallenblasenoperat.
2			Ø	super	Colica mucosa
2			Ø	norm	Fettleber
I,5			Ø	norm	Hepatitis,Ulc.duod.
3			Ø	subazid	Ischias chron.
5,5	3,5		Ø	subazid	Arterioskl.Ob.fl.ga
2			Ø	subazid	Leberschaden
7			Ø	anazid +	atroph.Gastritis
5	4,7	3,9	Ø	anazid +	Cystopyelitis
5			Ø	anazid +	Colon spasticum
2,I			Ø	anazid -	Herzleiden
6,8			Ø	anazid -	plurigland.Insuff.
7,5			Ø	anazid -	Achylia gastrica
4,5	5		Ø	anazid -	histaminrefr.Anazid
3			Ø	anazid -	Cholecystitis
4			Ø	anazid -	histaminrefr.Anazid
4,5			Ø	anazid -	atroph.Gastritis
					histaminrefr.Anazid

. I: Mittleres Nüchtern-pH, Titrationsazidität, Säuresekretionsvermögen und Diagnosen bei 4I Untersuchten

+++ = Nüchternazidität über 35 Titrationsgrade

++ = Nüchternazidität über 20 Titrationsgrade

und über 3 hinsichtlich der Anazidität werten. Bei den letzten Gruppen überschneiden sich Einzelwerte. Eine Fehlerbestimmung, d.h. die Beurteilung des Aussagewertes der verschiedenen Methoden, konnte mit der vorliegenden Untersuchung nicht gemacht werden.

2. pH-Veränderungen im Magen nach Natriumbikarbonatgabe.
Zur zahlenmässigen Beurteilung des Bikarbonattestes haben wir das Ausgangs-pH, die maximale pH-Verschiebung, sowie die Dauer der Alkalisierung bis zur beginnenden Säurung und bis zum Wiedererreichen des Ausgangs-pH gemessen. In Abbildung 6 sind diese Messpunkte, bzw. Messstrecken im Schema eingezeichnet. Abbildung 7 zeigt einige typische Kurven hinsichtlich der Variabilität der pH-Anderung nach Alkaligabe. Die genannten Messpunkte lassen sich nicht gesetzmässig bei allen Untersuchungen definieren. In vielen Fällen wird durch die Alkaligabe die Ausschleussung des Kleinstsenders in den Dünndarm begünstigt (Abb. 7e). Es kann aber auch ein alkalisches pH im Magen über längere Zeit gemessen werden (Abb. 7d). Die Säuregabe beweist bei einer pH-Anderung, dass sich der Messfühler noch im Magenbereich befindet (Abb.8).

In der Tabelle 2 sind die Einzelwerte der Alkalitests, nach dem Säuresekretionsvermögen nach Koffeinprobetrunk gesondert, aufgezeichnet und die Mittelwerte für die Gruppen eingetragen. Bei einer Superazidität des Magensaftes ohne Berücksichtigung des Säuresekretionsvermögens vor Koffeinprobetrunk bestand ein mittleres pH von I,7 mit maximaler Variabilität von $<$ I bis 2,I. Die Alkaligabe führte in allen Fällen zu einer pH-Verschiebung nach dem alkalischen Bereich. Im Mittel wurde ein Wert von pH 6,2 beobachtet. Die Schwankungsbreite betrug von pH 2,5 bis pH über 8. Bei norm-, sub-und anaziden Patienten wurde von einem mittleren pH 2,8 die Alkalisierung bis pH 7,0 beobachtet. Die Variabilität betrug bei ersterem Wert unter I bis 6, bei letzterem 5,9 bis über 8. Für diese Gruppen liess sich unter Berücksichtigung des Schwankungsbereiches eine Differenzierung nicht vornehmen, auch wenn sich die Mittelwerte unter-

---

+ = Nüchternazidität bis 20 Titrationsgrade
ø = Keine freie HCl nachweisbar

schieden. Für die Beurteilung der Magenfunktion mussten die in Abbildung 6 eingezeichneten Reaktionszeiten von besonderer Bedeutung sein. Während aus der Zeit a (Latenz bis zur pH-Verschiebung nach Alkaligabe) und b (Dauer der alkalischen pH-Verschiebung) sich keine Aussage ableiten liess, brachte die Zeit c deutlichere Unterschiede. Nur bei 2 der 24 Untersuchungen im Nüchternzustand liess sich der Messpunkt D (Ende des Alkalisierungsplateaus) nicht definieren. Einmal scheint der Sender sofort in den Dünndarm übergetreten zu sein. Als Beweis hierfür sehen wir an, dass bei gleichbleibenden Kurvenverlauf durch Nahrungsaufnahme keine pH-Anderung erzielt wurde. Im 2 Fall kam es von einem Ausgangs-pH 4,9 zu einer überschiessenden Alkalisierung über lange Zeit. Nach 40 Min trat eine geringe pH-Verschiebung auf Werte um 6,5 ein. Erst nach 60 Min. wurde eine Säurung des Mageninhaltes durch Nahrungsaufnahme bis auf pH-Werte von 3 ausgelöst. Die Patientin hatte nach der klinischen Untersuchung eine histaminpositive Anazidität (Versuch 35). Das Plateau (Zeit c) (Abb. 6) hielt bei superaziden Kranken im Mittel 4 min.an, mit einer Variabilität von 1/2 bis 16 Min.. 7,3 Min. war der Mittelwert der übrigen norm- und anaziden Patienten mit einer Schwankungsbreite von 4 bis 12 Min.. Das Ausgangs-pH wurde bei allen Fällen mit Superazidität des Magensaftes in einer messbaren Untersuchungszeit wieder erreicht , ausser bei der Untersuchung mit sofortigem Übertritt der Sonde in den Darm (Versuch 13). Bei einem Mittelwert von 10,8 Min . ergaben sich Schwankungen zwischen 1 bis 26 Min..Die Plateauzeit (c) liess keinen sicheren Rückschluss auf die Wiedersäurungszeit (d) zu. Von den übrigen Untersuchten mit Norm- und Anazidität wurde nur einmal das Ausgangs-pH wieder erreicht. Das Plateau (Zeit c) betrug 11 Min., die Dauer bis zum Ausgangs-pH-wert 15 Min..

Als weiteres Kriterium der Magenfunktion wurde bewertet ob nach der Alkaligabe und Wiedersäurung überschiessend HCl gebildet wurde. Hier beschränkten wir uns nur auf die Angaben, ob die Alkalisierung eine stärkere Säuresekretion ausgelöst hat oder nicht. Nur 3mal wurde nach dem Alkalitest deutlich überschiessend Säure gebildet.

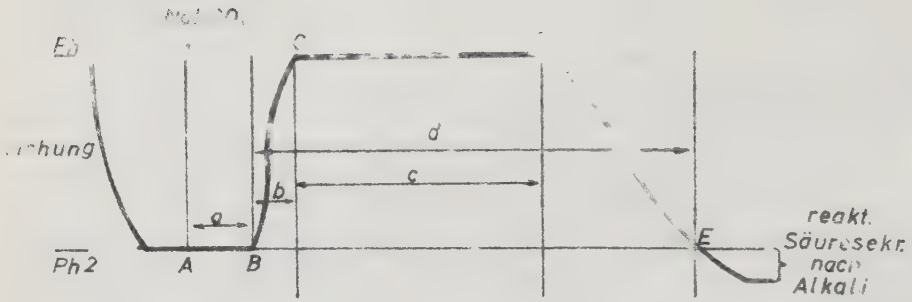


Abb. 6: Schema des Alkalitestes mit möglicher auswertbarer Messgrösse.

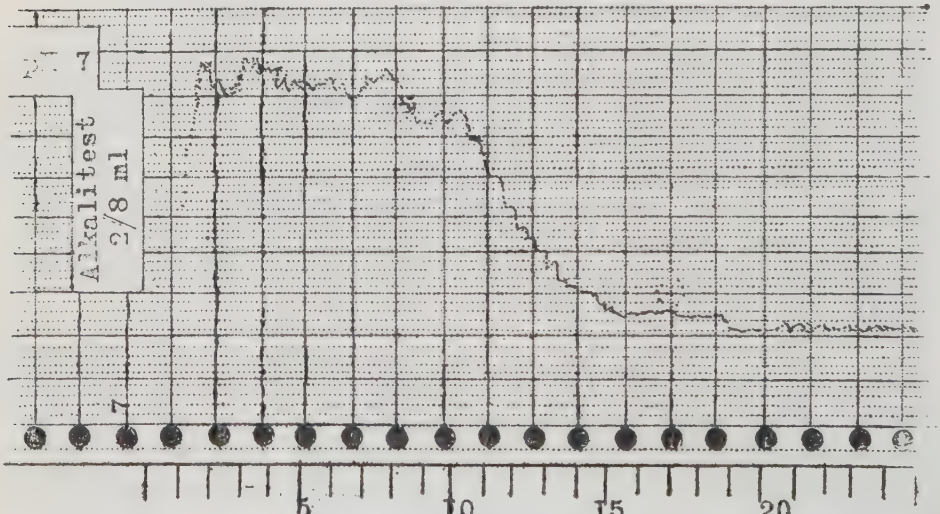


Abb. 7a: Typische pH-Veränderung nach Alkaligabe

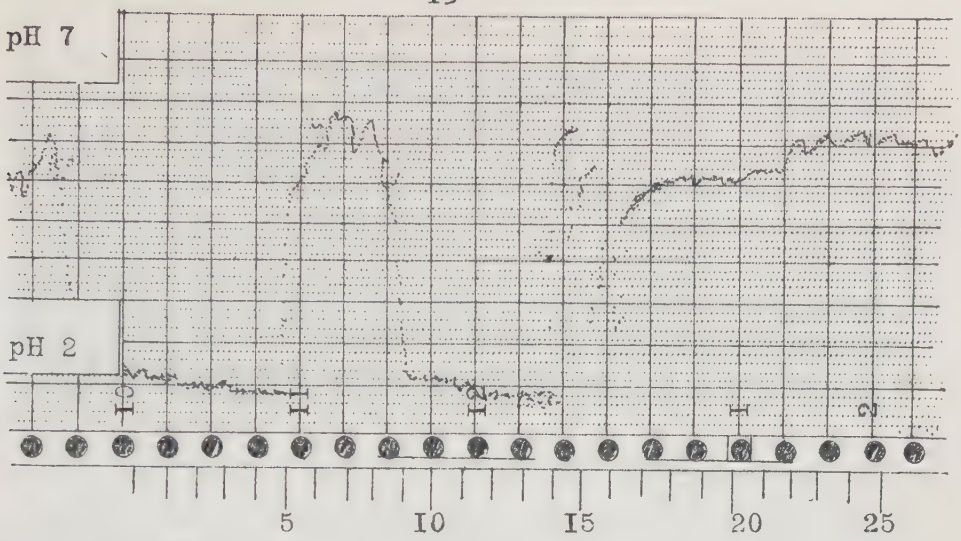


Abb. 7b: Kurzzeitige Alkalisierung mit Doppelgipfel ohne Plateaubildung

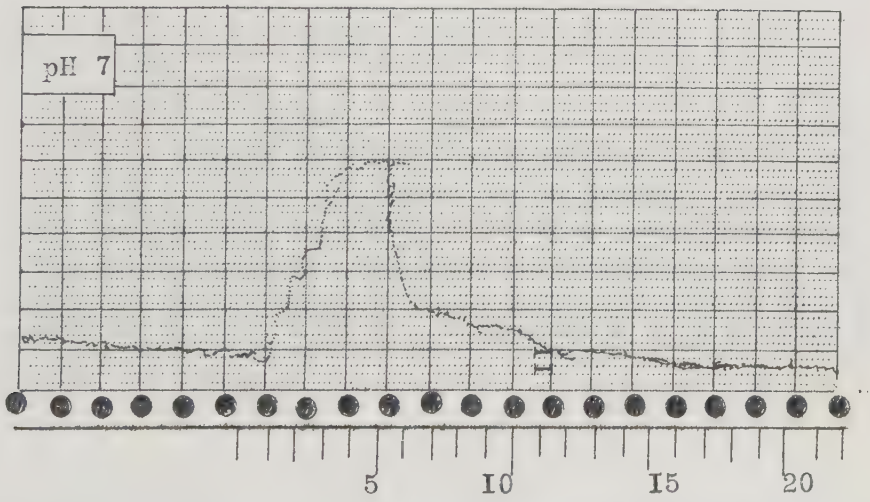


Abb. 7c: Langsame Alkalisierung bis pH 4,5 und rasche Wiedersäurung.

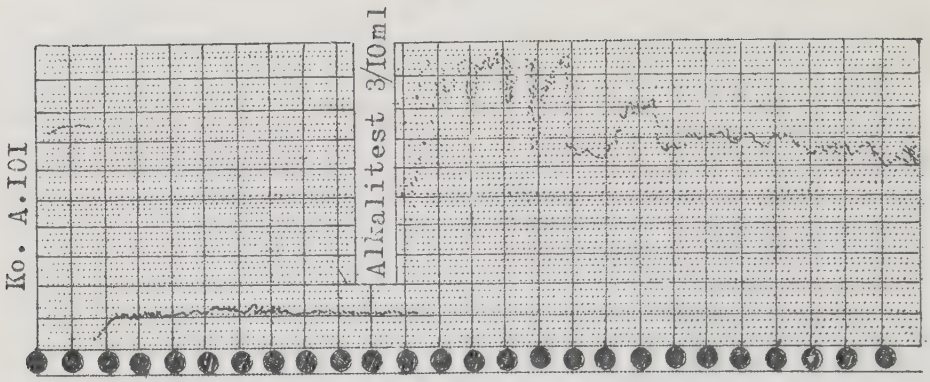


Abb. 7d: Rasche Alkalisierung mit grossen Schwankungen um pH 8. Langsame Einstellung eines pH von 6,5. Sofortiger Übertritt des Senders in den Darm muss diskutiert werden.

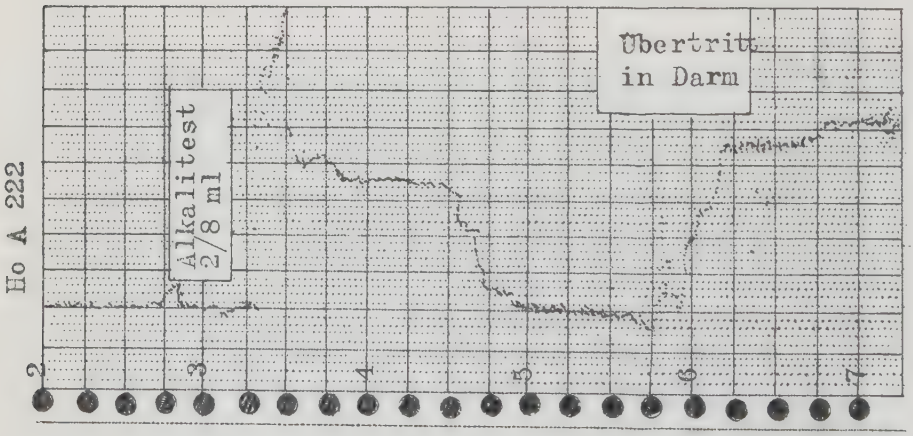


Abb. 7e: Rasche Alkalisierung und Abfall auf pH 4,5. Nach kurzer Plateaubildung Säurung bis pH 2 und Übertritt des Senders in den Darm.

Sonde	Ausgangs-pH	max.	Dauer a.	b.	c.	d	Säuresekretionsleistung			Diagnose
I09	I	5,5	I/2	I	2	8	+	+++	super	Ulcus duodeni
I20	I,4	6,5	3	I/2	I	7	+	+++	super	Ulcus duodeni
II4	I,4	6,2	I/2	I/2	I/2	I	ø	+++	super	Ulcus duodeni
40	2,I	8	8	I/2	4	I2	+	+++	super	chron.Gastritis
II2	I,8	6,8	I/2	3	6	I5	ø	+++	super	Ulcus duodeni
II6	I,9	7	5	I/2	I	6	+	++	super	Ulcus duodeni
II7	2,I	6,5	I	II/2	7	I5	+	++	super	Ulcus duodeni
II3	I,9	7,5	3	I/2	II/2	II/2	+	++	super	Ulcus duodeni
3I	2	8	8	I/2	3	II	+	++	super	multiple Sklerose
8I	I	2,5	I	I/2	I/2	I	+	++	super	Pankreasinsuffiz
II5	2	5,2	I/2	I	I0	25	ø	++	super	Superazidität (I/2 Pack.Poppcor
2I	2	8	I/2	I	I6	26	ø	++	super	Verdacht mult. Sklerose
39	I,9	4,8	II/2	I/2	5	I3	+	+	super	Superazidität
96	I	4,9	I/2	5	3	6	+	+	super	Ulcus duodeni
I6	2	5,5	I	3	?	?	ø	+	super	chron. Gastritis
93	2,I	5	I/2	I/2	I/2	5	+	+	super	Colica mucosa
32	I,I	7,8	I/2	I,I/2	3	?	ø	+	super	Gallenblasen-operation
	I,7	6,2	I/2	I/2	4,0	I0				
86	I	6,5	I/2	I	II	I5	+	+	norm	Wurzelreizsyndro
9	I	5,9	I	I/2	II	?	ø	0	norm	Ulcus duodeni Hepatitis
38	I	6,5	I	I/2	6	?	ø	++	subacid	essent.Hypertoni
II	2,I	8	I/2	I/2	4	?	0/	++	subacid	essent.Hypertoni
35	4,9	7,8	I/2	I/2	?	?	ø	0	+anacid	Cystopyelitis
27	3,5	7,5	I/2	I/2	I0	?	ø	0	-anacid	atroph.Gastritis
4	6	6,5	?		I/2	?	ø	0	-anacid	pluriglanduläre Insuffizienz
	2,8	7,0	0,6	0,5	7,3	-				

Tabelle 2: Ergebnisse der "Bikarbonatteste" von der klinischen Funktionsdiagnostik und Diagnose abhängig. Die Zeit- und pH-Werte entsprechen den Messpunkten der Abb. 6

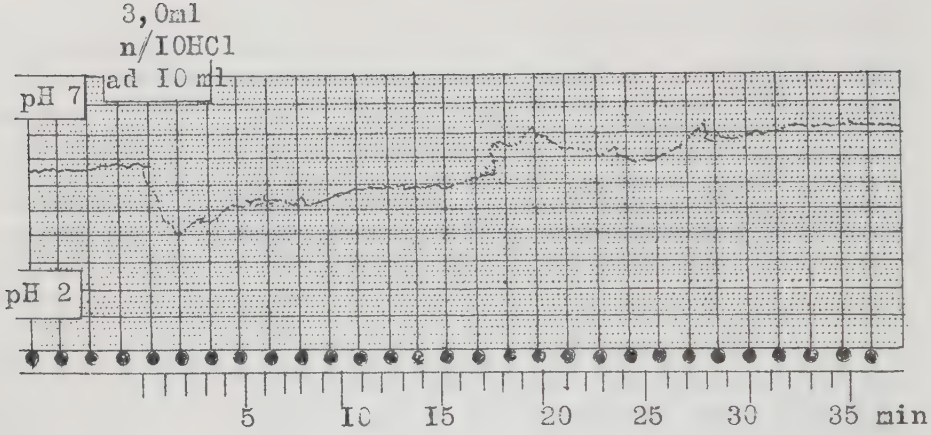


Abb. 8: Prüfung der Sondenlage nach saurem oder alkalischen pH mit HCl. Säurung beweist, dass die Sonde noch im Magen ist.

3. Es war von Interesse, ob Alkaliteste nur bei nüchternen Patienten diagnostisch verwertbar sind, oder ob man auch nach kleineren Mahlzeiten sie ausführen kann. Es liegen bei 11 Patienten Untersuchungsergebnisse vor.

Bei 7 Versuchen ermittelten wir den Einfluss der Frühstücksaufnahme. 4 Patienten waren superazid, 2 normazid und 1 histaminpositiv anazid. Die pH-Werte waren nach der Frühstücksaufnahme 6mal unter pH 3, 1 mal konstant bei pH 4,9. Dieser Wert war durch Alkaligaben nicht zu beeinflussen. Bei keinem der Untersuchten kam es bis zu 90 Min. nach Frühstückseinnahme zu einer positiven Reaktion.
Nur 1mal sahen wir bei pH-Werten um 1 einen kurzzeitigen Anstieg auf pH 2,1 (Abb. 9). Diese Versuche beweisen trotz ihrer geringen Zahl, dass die durch die Nahrungsaufnahme ausgelöste Azidität des Magens und/oder das erhöhte Füllungsvolumen den Alkalisierungstest für längere Zeit (über 90 Min) unbrauchbar macht.

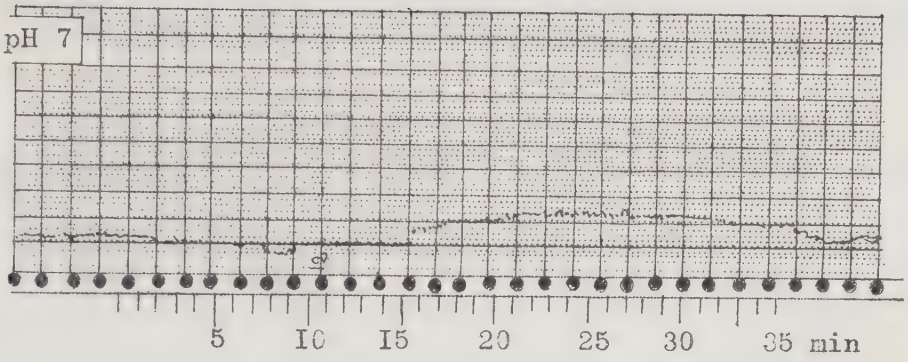


Abb. 9: Einfluss von Nahrungsaufnahme (Frühstück) auf die mit der Endoradiosonde gemessenen pH-Werte

Den Einfluss der Mittagsmahleinnahme auf die Alkalitesteprüften wir in 2I Untersuchungen. IOmal wurde die Messung vor der Nahrungsaufnahme begonnen. Der pH-Mittelwert vor Nahrungsaufnahme betrug I,9 mit Maximalwerten von unter I und pH 4. Nach der Nahrungsaufnahme (Klinikmahl - zeit) erfolgte eine unterschiedliche Reaktion hinsichtlich der pH-Verschiebung. Es liess sich ein Mittelwert von 4,4 errechnen mit der Schwankungsbreite von pH 2 bis pH 7. 6 der I0 Untersuchten hatten nach Nahrungsaufnahme ein pH über 4. 7mal konnten wir die Dauer der pH-Verschiebung festlegen. Sie betrug 4mal über 75 Min. und 4mal unter 30 Min. Tritt keine wesentliche Verschiebung des gemessenen pH (unter pH 4) ein, so war die Wiedersäurung in weniger als 30 Min. erreicht. Tabelle 3 enthält die Ergebnisse des Alkalitestes nach dem Intervall zur Nahrungsaufnahme geordnet. Versuche bis 2 Std. ergaben keine typische Reaktion auf Alkaligabe. Bei I5 Untersuchungen begannen wir die Messung 3 Std. nach der Nahrungsaufnahme. Dabei zeigte sich, dass von 20 Alkalisierungstesten I8 die typische Reaktion aufwiesen, wie sie bei nüchternen Patienten zu finden waren . Nur Imal (Sonde 24) bei einem 24 jährigen Studenten war die Alkaligabe mit 2 und 3 ml Natriumbikarbonat ohne Wirkung auf das intragastrale pH. Kurze Zeit nach Applikation von 4 ml Natriumbikarbonat kam es zu erheblichen Schwankungen und zum Übertritt der Sonde in den Dünndarm. Die Mittel -

werte der einzelnen Messpunkte des Alkalitestes entspra - chen den Nüchternuntersuchungen (Tab. 4). Diese Untersuchungen beweisen, dass man 4 Std. nach Nahrungsaufnahme typische Reaktionen wie am Nüchternmagen mit dem Bikarbonattest erzielen kann.

Sonde	Nahrung	Zeit (Uhr)	Menge	Alkalitest	Klinische Säureprüfung
27	Mittagessen	4,58	2 ml	3,8 / 7,8 / 8 / ./.	- anazid
24	Mittagessen	4,00	2 ml	--	normazid
24	Mittagessen	4,04	3 ml	--	normazid
24	Mittagessen	4,I0	4 ml	2,5 / 3 / . / .	normazid
29	Mittagessen	4,5I	2 ml	2 / 7 / I0 / . / .	(nicht bestimmt)
I8	Mittagessen	3,26	3 ml	I,9 / 8 / 23 / 3C	(nicht bestimmt
I8	Mittagessen	4,05	2 ml	2 / 6.3 / II / 35	(nicht bestimmt)
I0	Mittagessen	4,20	5 ml	2 / 7 / I0 / 47	(nicht bestimmt)
I0	Mittagessen	5,20	2,5 ml	I,5 / 3,2 / 5 / ./.	Übergang in den Darm?
I7	Mittagessen	3,43	3 ml	I,9 / 7 / 2 / I7	(nicht bestimmt
I7	Mittagessen	4,I5	3 ml	I,9 / 5,6 / 6 / I0	(nicht bestimmt)

Sonde	Nahrung	Zeit (Uhr)	Menge	Alkalitest	Klinische Säureprüfung
I7	Mittagessen	4,38	2 ml	I/7,5 / 2 / I2	(nicht bestimmt)
38	Mittagessen	4,40	2 ml	I / 6,5 / 5 /./.	normazid
2I	Mittagessen	3,I5	2 ml	2 / 8 / I5 / 25	superazid
3I	Mittagessen	4,I2	2 ml	2 / 7,5 / 4 / II	superazid
3I	Mittagessen	4,44	2 ml	I,5 / 6,8 / 2 / I0	superazid
I03	Mittagessen	3,I7	2 ml	2,4 / 6,5 / 6 / II	(nicht bestimmt)
I06	Mittagessen	3,40	2 ml	2,4 / 8 / I / 25	(nicht bestimmt)
67	Mittagessen	4,29	2 ml	I,6 / 4,5 / I,5 / 5	superazid
67	Mittagessen	4,35	2 ml	I,6 / 6,2 / 3 / 6	superazid
II0	Frühstück	2,20	2 ml	2,9 / ./. / ./.	superazid
II0	Frühstück	2,22	2 ml	2,9 / ./. / ./.	superazid
3I	Abendessen	I,I3	2 ml	3,0 / ./. / ./.	superazid
3I	Abendessen	I,24	2 ml	./.	superazid
42	Mittagessen	80 Min.	2 ml	7 / ./. / ./.	superazid
89	Mittagessen	2I Min.	3 ml	4,2 / ./. / ./.	superazid

Tab. 3 : Alkalitest nach Nahrungsaufnahme

	Ausgangs-pH (A)	maximales pH (B)	Zeit (c)	Zeit (d)
Mittel pH	I,9	6,8	7,4	20,8
Schwankungsbreite	I- 2,5	4,5 - 8	II/2 - 23	5 - 47

Zahl der Fälle: IO

Tab. 4: Alkaliteste über 4 Stunden nach Nahrungsaufnahme bei normaziden und superaziden Patienten

4. Durch Fixierung des pH-Messfühlers (Heidelberger Kapsel) an eine Magensonde wurde die Korrelation der pH-Messergebnisse zu der Titrationsazidität überprüft und den Wert der pH-Messungen zu den Aussagen durch Berechnung der Säuremengensekretion überprüft. In allen Fällen konnte eine Korrelation der pH-Messergebnisse zu den Gesamtfunktionsresultaten gefunden werden. Abb. IO zeigt die maximal titrierten Säurewerte in Abhängigkeit von dem durchschnittlich maximalen pH. Bei 5 Untersuchungen entsprach die grösste pH-Verschiebung nicht den Höchsten Titrationswerten. 2mal war das pH in einem früheren Zeitraum und 3mal später am niedrigsten. Erwartungsgemäss entspricht die Säurekonzentration dem pH in der bekannten Abhängigkeit, die theoretisch und in vitro zu bestimmen ist (Abb.5). Es entspricht auch den Erwartungen, dass keine exakte Korrelation besteht, da die Titrationswerte ein Mittel über einen grösseren Zeitraum darstellen, während das pH im sekretarmen Magen gemessen wurde. Man darf aber vermuten, dass die pH-Messung den Sekretionszustand der Magenschleimhaut wiederspiegelt, während wir mit der Titration von Magensaftproben die Säure des erreichbaren Sekretes messen. Die Werte stellen eine Integration über Zeit und Säurekonzentration dar.

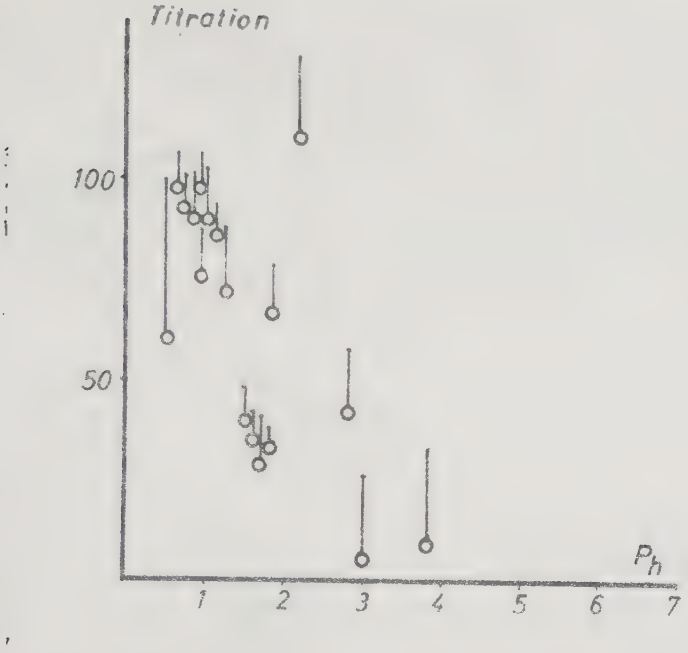


Abb. IO: Maximale HCl-Konzentration titrimetrisch und elektrometrisch nach 0,5 mg Imido subcutan.

Eine Differenzierung von Super-, Sub-und Anazidität ist nach den pH-Messungen allein nur schwer möglich. Bei Superazidität sind pH-Werte unter I,5 zu erwarten. Normazide Mägen zeigen pH-Werte zwischen I,5 und 2,5. Über 2,5 muss eine Subazidität angenommen werden. Bleibt trotz Säuresekretionsreiz (Histamin s.c.) die Säurung aus, mit pH-Werten über 5,0, so spricht dieser Befund für eine Anazidität des Magensaftes im Sinne der histaminrefraktären Achylie.

Da die Frage der Korrelation zwischen Titrationsazidität und intragastraler pH-Messung sehr aktuell ist, haben wir die korrespondierenden Werte in Diagramme aufgetragen.
Abb. IIa zeigt die Resultate für die Titration mit Dimethylaminoazobenzol als Indikator. Man erkennt, dass sich die Einzelwerte um die theoretische Korrelationslinie von Titration und pH gruppieren. Abb. IIb zeigt die Mittelwerte sowie das errechnete σ Bei stark saurem pH im Magen

war die Titrationsazidität nur wenig unterschiedlich. Alle Werte liegen über dem Normalbereich von 50 mÄqu/I, ausserhalb des 2- σ - Bereiches. Die Schwankungsbreite wird grösser bei pH 1 und 1,5. Auch bei den ph-Messungen <2 findet sich für die Mittelwerte eine Annäherung an theoretische Messpunkte. Der Schwankungsbereich wird aber grösser. So umfasste der 2-σ - Bereich alle pH-Messungen zwischen 2 und 2,5 - 46 bis +94 mÄqu/I HCl. Die grössere Schwankung zwischen pH 4 und 5 ist durch die kleine Zahl der Untersuchungen (I4) bedingt. pH-Werte über 5 zeigen mit über 95 o/o Wahrscheinlichkeit das Fehlen freier HCl in den zugehörigen Proben an. Das gleiche gilt bei Werten über pH 6.

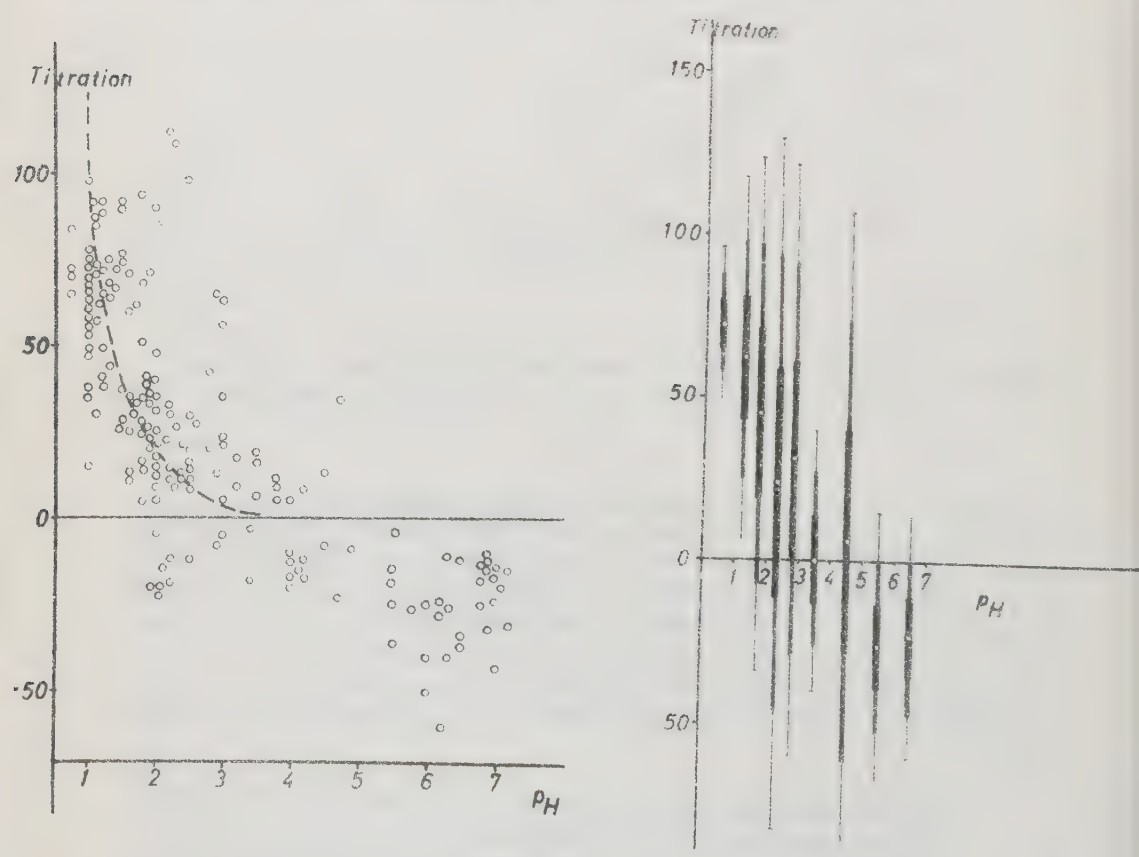


Abb. II: Abhängigkeit von Titrationsazidität und pH in den zugehörigen Zeitintervallen für freie HCl
a: Einzelwerte
b: Mittelwerte und Variabilität in den einzelnen pH-Bereichen

Die gleiche Analyse haben wir für die pH-und Titrationswerte bei Phenolphthalein als Indikator vorgenommen (Gesamt-HCl) (Abb. 12a und b). Auch hier ergibt sich ein Punktschwarm, der sich der Abszisse asymptotisch nähert . Die Mittelwertsabhängigkeit und die Streuungsbreite ist in Abb. 13 eingetragen. Wiederum fällt auf, dass zwischen pH 1,5 und 3 grössere Schwankungen bestehen als in den übrigen Gruppen mit Ausnahme der Werte zwischen pH 4 und 5, bedingt durch die kleine Zahl der Untersuchungen (14). pH-Werte über 5 zeigen eine Streuung der Titrationsergebnisse zwischen - 6/+18, bzw. -12/+12 (2σ).

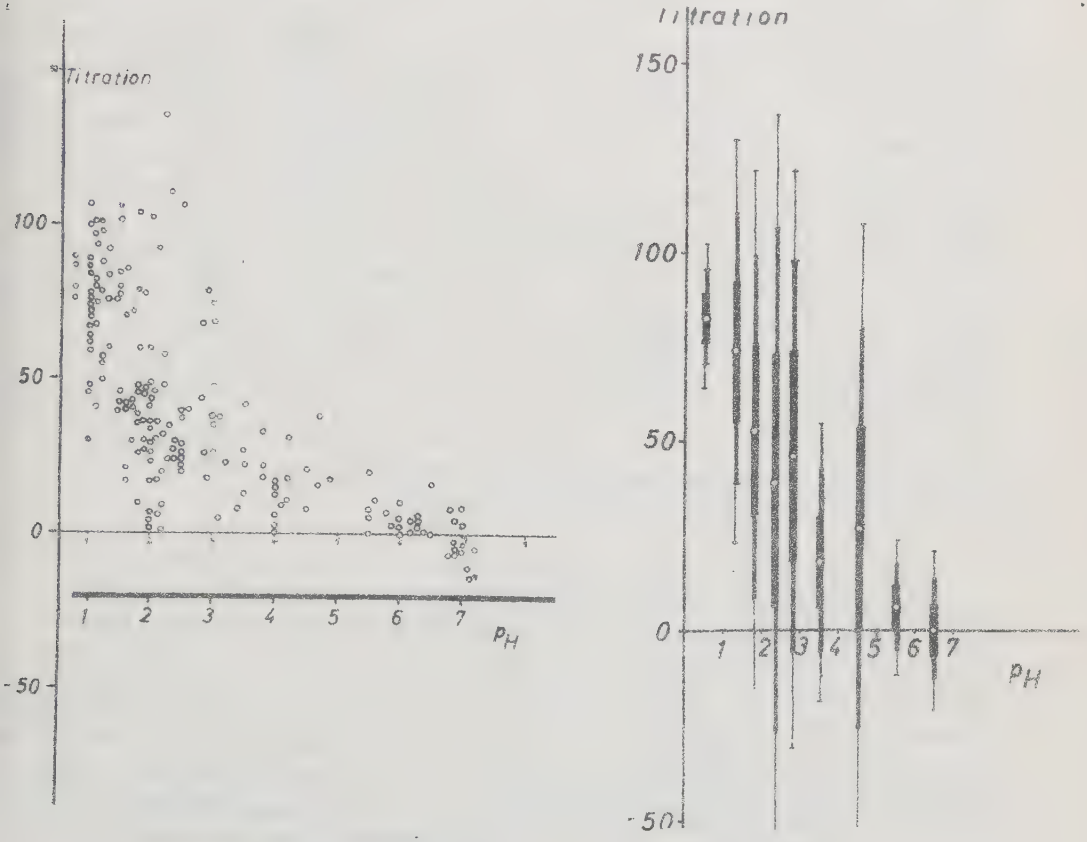


Abb. 12: Abhängigkeit von Titrationsazidität und pH in den zugehörigen Zeitintervallen für Gesamtazidität.
a: Einzelwerte
b: Mittelwerte und Variabilität in den einzelnen pH-Bereichen.

Bei den Abbildungen I2 und I3 wurden die geschätzten Mittelwerte für die korrespondierenden Zeitintervalle verwendet. Die pH-Kurve zeigt jedoch kurzzeitige oder langzeitige Schwankungen, die wahrscheinlich für die Differenzen zwischen pH- und Titrationswerten verantwortlich sind. Es war daher von Interesse, nachzuweisen, mit welchem pH-Schwankungsbereich man bei Titrationswerten rechnen muss. Abb. I3 enthält die kurzzeitigen Schwankungen in den entsprechenden 15-Min.- Intervallen von <I Min. Dauer. 32mal betrugen die Abweichungen nur unter 0,25 pH-Einheiten. I7mal bis 0,5, 20mal bis I,0 und I5mal über I pH-Einheit. Die Abb. I3 gibt auch Auskunft, ob die Grösse der pH-Schwankungen bei einzelnen pH-Bereichen gehäuft vorkommt. Eine sichere Zuordnung ist nicht zu erheben. Man findet bei Ausgangswerten von pH I und von pH über 6 auch Schwankungen, die I pH-Einheit überschreiten. Beachtet man die Lage des Mittelwertes zu den Extremwerten, so ist erkenntlich, dass sowohl eine kurzzeitige Säurung wie Alkalisierung vorherrschen kann, oder kurzzeitige Schwankungen um den Mittelwert. Diagnostische Aussagen liessen sich aus dieser Analyse nicht ableiten. Es fällt auf, dass zwischen pH 2,5 und pH 6 eine Lücke zu finden war. In diesem Bereich für die pH-Mittelwerte fanden wir nur langzeitige Schwankungen (Abb. I4). Die Darstellung zeigt, dass zwischen pH 2,5 und 6 keine konstanten pH-Werte über längere Zeit gefunden werden, sondern dass hier die Mittelwerte sich aus Schwankungen über I Min. Dauer ergeben. In 9 Proben fanden wir den Übergang von einer niedrigen pH-Stufe in die höhere und mussten im Mittel gleichfalls pH-Werte zwischen 2,5 und 6 annehmen.

Abb. I5 stellt die Mittelwerte der Titrationsazidität , für freie HCl in Abhängigkeit vom mittleren pH dar. Man sieht eine Relation der Superazidität zu sehr niedrigen pH-Werten. Bereits bei pH um 2 gleichen sich die mittleren Säurekonzentrationswerte der Null-Linie an. Wir sind uns bewusst, dass diese Interpolierung grössere Fehler enthalten kann, weil das Volumen der einzelnen Magensaftfraktionen unterschiedlich ist. Andererseits steht der pH-Wert in Korrelation zur Säurekonzentration, die titrimetrisch ermittelt wird. Um mögliche Fehler auszugleichen und um eine Korrelation zur Produktionskapazität von HCl zu prüfen, haben wir die nach Histamin produzierte Säure errechnet. Abb. I3 enthält die entsprechenden Werte in Abhängigkeit vom mittleren pH sowie die Grenzwerte während der Untersuchung. Man erkennt, dass eine deutliche Korrelation der gesamten produzierten HCl in mÄqu zum mittleren pH und zur pH-Schwankungsbreite besteht.

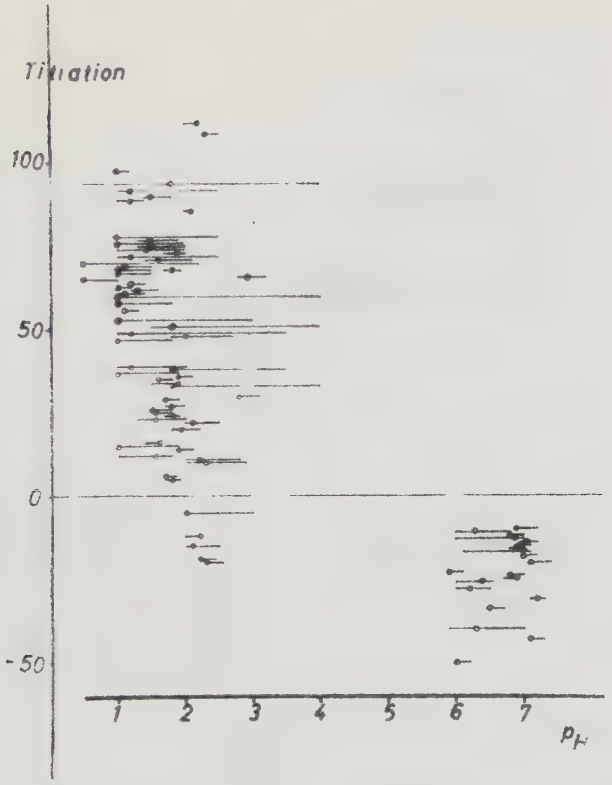


Abb. 13: pH-Mittelwerte und kurzzeitige Schwankungen (1 Min.) in 15-Min.- Intervallen in Korrelation zu den Titrationswerten aufgetragen.
0 = geschätzter Mittelwert

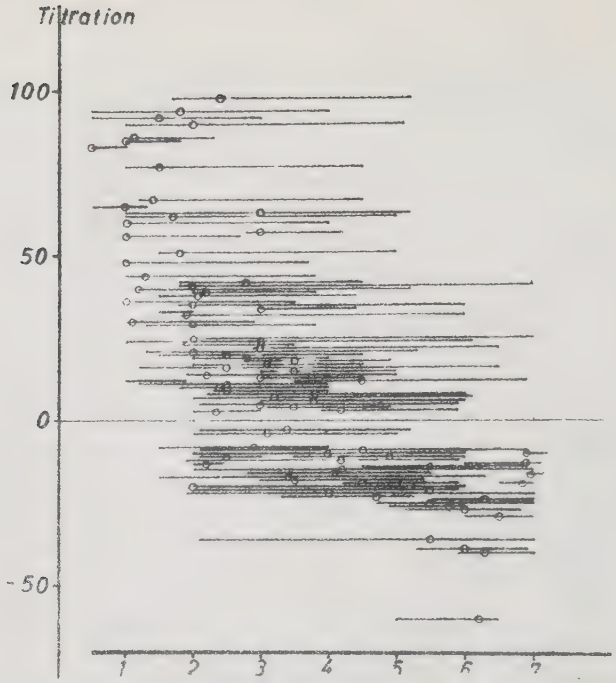


Abb. 14: pH Mittelwerte und Sehwankungen (> I Min.) in 15-Min.-Intervallen, in Korrelation zu der Titrationswerten aufgetragen. 0 = geschätzter Mittelwert.

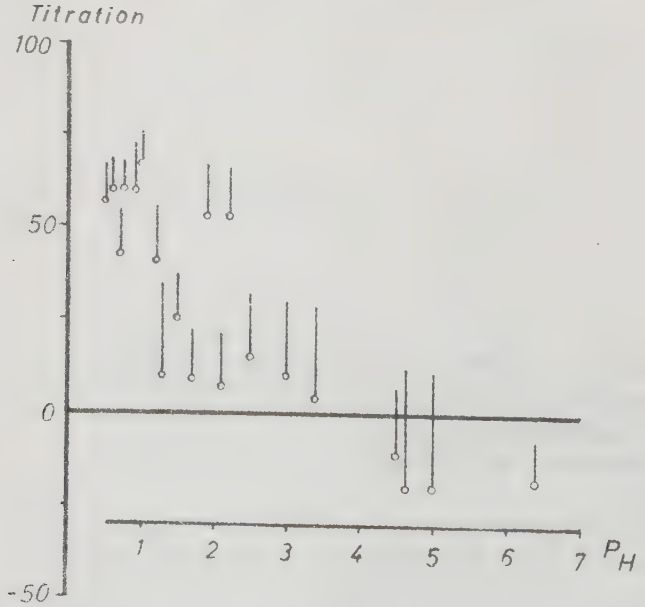


Abb.15: Mittlere Säurekonzentration (Titrationswert für freie HCl und Gesamtazidität) nach Histamininjektion in Abhängigkeit vom geschätzten, durchschnittlichen pH. 0 = freie HCl (Titrationswert). • = Gesamtazidität (Titrationswert). i = mittlere Pufferungskapazität.

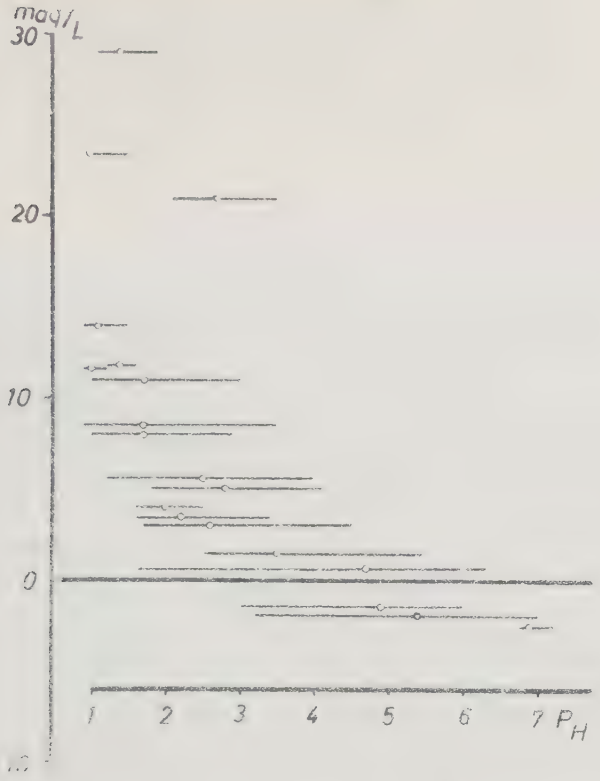


Abb. I6: Gesamtmenge an HCl nach Histamininjektion über 2 Std., abhängig vom mittleren pH und den Grenzwerten aufgetragen.
0 = geschätzter Mittelwert nach Histamininjektion
- = grösster Schwankungsbereich der pH-Werte

Vergleich der Titrationswerte nach Magensaftaushebe-rung und der pH-Messwerte mit freier Endoradiosonde

Bei dieser Versuchsanordnung wurde kontinuierlich Magensaft vor und nach Histaminreiz entnommen und in I5-Min. Fraktionen aufgearbeitet. Die Endoradiosondenapplikation erfolgte kurz vor Einführen des Magenschlauches. Von den I4 Untersuchungen musste 5mal angenommen werden, dass die Sonde vorzeitig in den Dünndarm übertrat. I Versuch war nicht zu verwerten, weil die Kopplung der Senderimpulse zum Empfänger nicht korrekt erschien. Entsprechend dem Vorgehen bei der Analyse unserer Versuche mit fixierter Sonde haben wir die Abhängigkeit der Mittelwerte von der Titrationsazidität beurteilt. Abb. I7a enthält die Ergebnisse für die freie Azidität, Abb. I7b für die Gesamtazidität. Man erkennt, dass keine wesentlichen Unterschiede zu den Ergebnissen mit fixierter Sonde bestehen. Io "Aus-

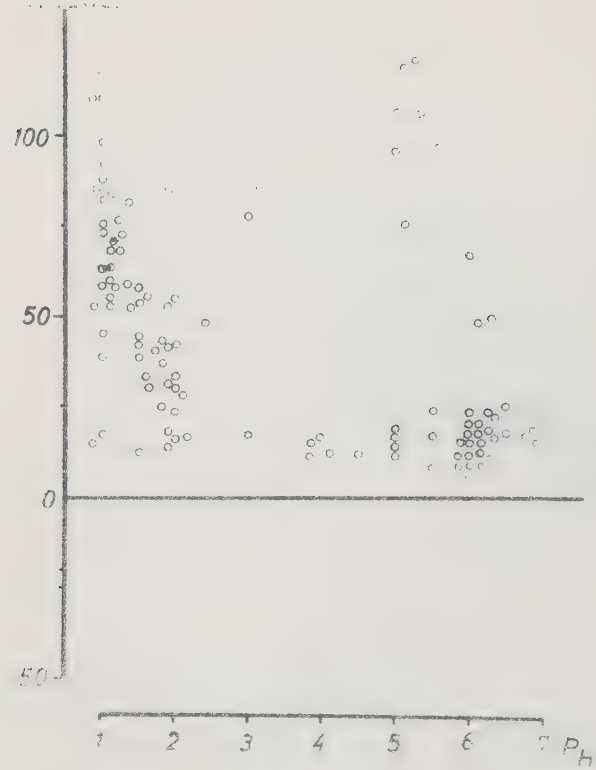
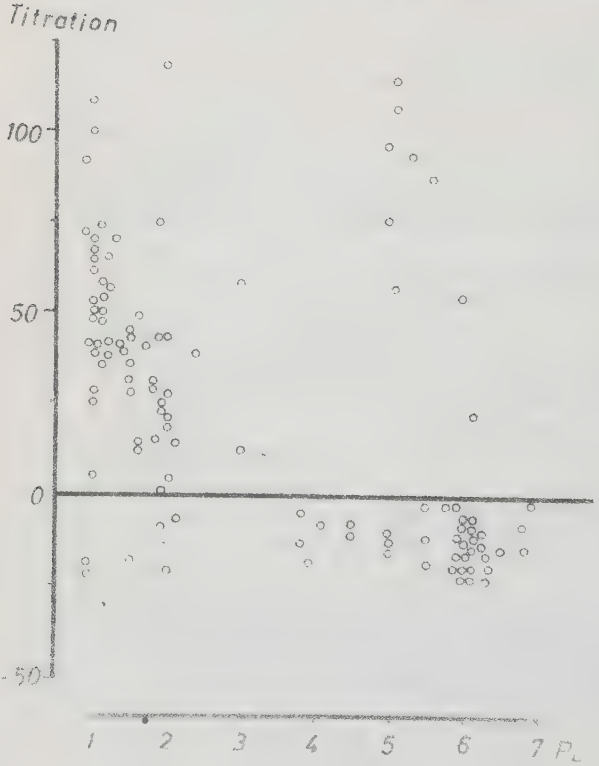


Abb. I7: Abhängigkeit von pH und Titrationsazidität bei nicht fixierten Messfühlern in den einzelnen Fraktionen nach Histaminreiz
a : freie Säure
b : Gesamtazidität



brecher" lassen sich mit wahrscheinlichem Übertritt der Sonde in den Darm erklären. Diese Annahme ist berechtigt da sie aus einem Versuch stammten.

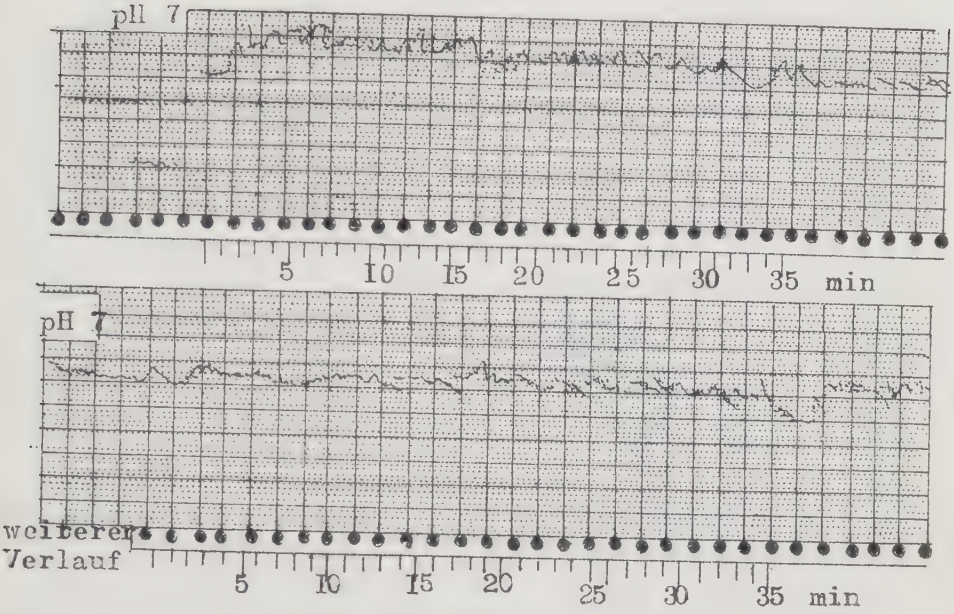


Abb. 18: Verläufe der pH-Messung bei Diskrepanz und Titrationsazidität

Abb. I8 zeigt als Beispiel die pH-Kurven für die sog. "Ausbrecher" . Mit fixierter Sonde waren derartige Diskrepanzen nicht zu erheben. Man musste sie aber mit freiem pH-Fühler erwarten. Vergleicht man die Werte hinsichtlich der pH-Schwankungen, so zeigt sich eine Parallelität zu den Ergebnissen mit fixierter Sonde. Bei kurzzeitigen Schwankungen herrschten pH-Verschiebungen unter pH- 0,2 vor (Abb.I9). Bei den langzeitigen Schwankungen ist der Vergleich schwieriger weil die Zahl der Messpunkte nur 29 betrug.

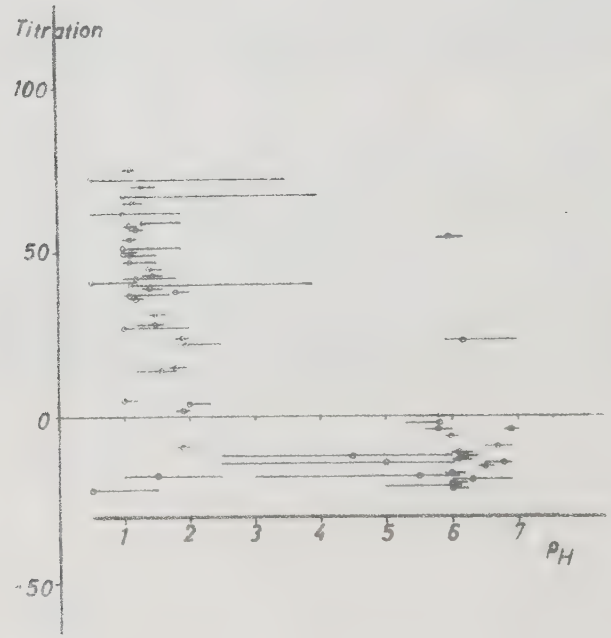


Abb.I9: Vergleich der Titrationsazidität mit den Korrespondierenden pH-Werten bei Schwankungen unter I Min.

0 = geschätzter pH-Mittelwert in den I5.- Min.-Intervallen
- = pH-Schwankungen

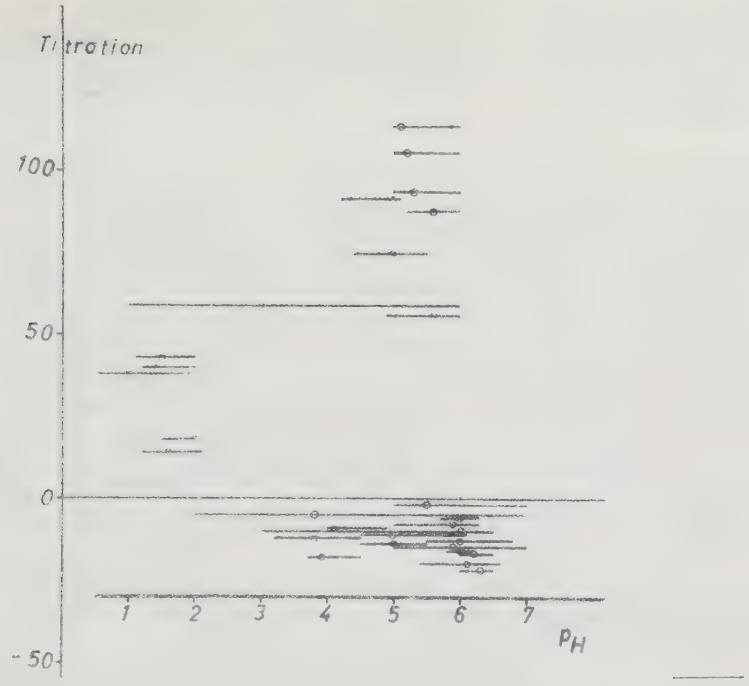


Abb. 20: Vergleich der Titrationsazidität mit den Korrespondierenden pH-Werten bei Schwankungen über I Min. Dauer

0 = geschätzter pH-Mittelwert

__ = pH-Schwankungsbereich

Klinisch-pharmakologische Untersuchungen

Es ist naheliegend, die pharmakologische Beeinflussung der Säuresekretion auch mit der Endoradiosonde zu prüfen. Man kann 2 Wege beschreiten, einmal die Sonde fixieren, zum anderen mit freiem pH-Messfühler unter physiologischeren Bedingungen arbeiten. Über die direkten pH-Messwerte hinaus gibt letzteres Verfahren auch Auskunft über Motilität, Entleerung des Magens für Fremdkörper (Endoradiosonde) und pH-Beeinflussung im Darm.

Am Beispiel des Ad 25I (Diphenylessigsäure-Tropinium-Methylbromid) als Vagolytikum wurden die Möglichkeiten, Grenzen und Fehler der klinisch-pharmakologischen Untersuchungen überprüft.

29 Kranke erhielten die Substanz appliziert, I9mal parenteral, IOmal peroral oder rektal. Insgesamt wurden 9I Alkaliteste ausgewertet, 33 vor, 58 nach der Vagolytikumgabe.

Die kasuistische Beurteilung zeigte, dass in allen Fällen die Alkalitestzeit durch das Vagolytikum verlängert wurde. Als extreme Wirkung sahen wir bei einem 3I jährigen Probanden bei einem Nüchter-pH-Wert von I,5 eine Alkalitestzeit von 2,4 Min. mit einer pH-Verschiebung auf 5,8.Nach I4 Min. war das Ausgangs-pH wieder erreicht I mg Ad 25I subcutan verlängerte den Alkalitest IO Min. später bei einer pH-Verschiebung auf 6,2 auf über 24 Min. Erst nach 58 Min. wurde das Ausgangs-pH wieder erreicht. Derartig ausgeprägte Reaktionen sahen wir in IO von I9Patienten mit parenteraler Medikamentengabe. Wählt man die oben angegebene Mitteiluhgsform der Alkalitestreaktion , so lassen sich die Resultate aus Tabelle 5 ablesen.

Die Grundfrage zur Beurteilung des Medikamentes ist der Zeitpunkt des Wirkungsbeginns und die Wirkungsdauer. Zu dieser Fragenbeantwortung stellten wir alle Beobachtungen in einem Diagramm zeitabhängig zusammen unter Berücksichtigung der Verlängerung der Alkalitestzeit bei saurem Ausgangsniveau (Abb. 2I). Es lässt sich ablesen , dass nach 5 Min. mit einer sicheren Verlängerung der

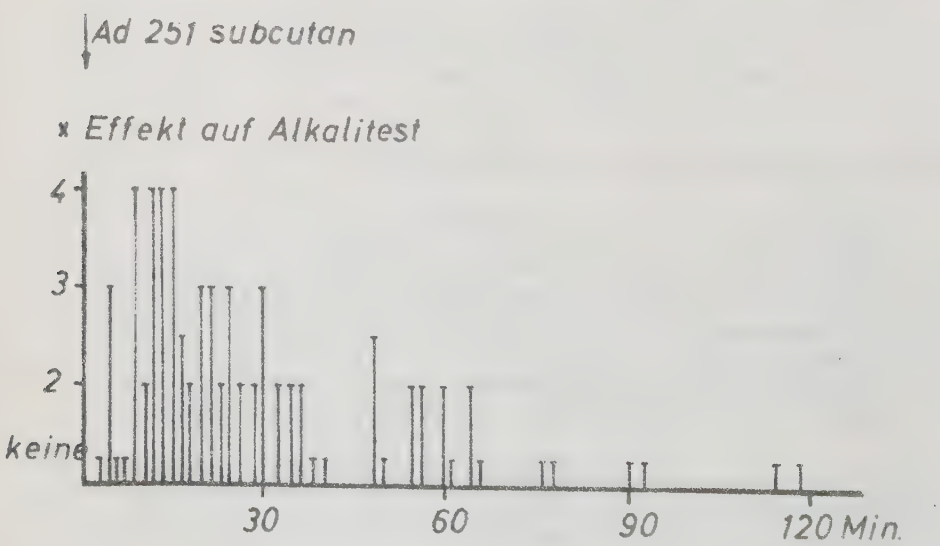


Abb. 2I: Einfluss von Ad 25I subcutan auf den Alkalitest

Alkalitestzeit zu rechnen ist. Die Wirkungsdauer des Präparates beträgt im Mittel über 60 Min. Nach 75 Min. war kein Effekt auf die Säuresekretion mehr nachzuweisen. In einzelnen Fällen klang die Beeinflussung der Säuresekretion innerhalb von 45 Min. ab.

Die Versuche mit peroraler Applikation von Ad 25I in Tablettenform warfen bei 3 Untersuchungen neue Probleme auf. Einmal kam es nach einem Ausgangswert von pH I,4 durch I Tablette Ad 25I (20 mg) sofort zu einer Alkalisierung mit pH-Werten über 7,5. Im weiteren Verlauf stellte sich ein konstantes pH von 6,5 ein. Alkaligaben hatten keine Wirkung auf das pH. Bei den weiteren Untersuchungen kam es ebenfalls sofort zu einer pH-Verschiebung auf Werte um pH 7 mit nachfolgenden grösseren Schwankungen. Es stellte sich dann ein pH von 5,8 ein. Beim 3. Versuch liessen wir den Sender und Ad 25I zur gleichen Zeit einnehmen. 5 Min. nach Erreichen eines Konstanten pH um 2 gaben wir 2 ml gesättigte Natriumbikarbonatlösung. Es stellte sich sofort ein Konstantes pH um 5 ein. Nur kurzzeitig trat der Sender im weiteren Verlauf in einen sauren Bereich (pH 2), um rasch wieder pH 5,3 anzuzeigen.

Diese Beobachtungen veranlassten uns, das pH und die Pufferkapazität aufgelöster Ad 25I Tabletten zu überprüfen. Das pH betrug mit der Endoradiosonde gemessen 6,5. I Tablette in 50 ml Wasser gelöst benötigt zum Umschlag mit Phenolphthalein als Indikator (pH 8,5) I,0 ml n/I0 NaOH. Die Titration mit Töpfer's Reagenz (pH 2,9) erforderte 5,5 ml n/I0 NaOH. Im sauren Bereich war somit eine deutliche Pufferwirkung nachweisbar. Eine weitere Prüfung ergab, dass die gelöste Substanz Ad 25I sowie die Hilfsstoffe ein pH von 5,7 und 5,8 hatten. Wurden 2 Tabletten in 50 ml 0,0I n/I0 HCl (pH 3,4) gebracht so verschob sich das pH auf 5,5. Die Substanz selbst war wenig beteiligt mit einer Verschiebung des Säuremilieus um 0,4 pH-Einheiten. Dagegen trat eine pH-Änderung von 3,4 auf 5,I ein wenn die Hilfsstoffe zugegeben wurden.

Um die perorale Wirkung zu überprüfen haben wir bei 4 weiteren Versuchen das Medikament in Kapselform appliziert. Einmal (Sonde II4) mussten wir 3 Min. nach der Kapselgabe den Übertritt des Senders in den Darm annehmen. Bei dem 2. Versuch (Sonde I20) waren bei Aziditätswerten um pH I,5 nur kurze Alkalitestzeiten mit auffallend grossen Schwankungen nachweisbar. Während 2 Alkaliteste I2 und 20 Min. nach der Medikamentengabe den Ausgangs-

testen entsprachen, zeigte sich eine grössere pH-Verschiebung nach 35 Min. mit einer Plateaubildung von 7 Min.und ein Wiedererreichen der Ausgangs-pH-Werte nach 20 Min. Eine weitere Alkaligabe hatte eine kürzere Wirkung für I2 Min. Die 3. Untersuchung (Sonde II5) zeigte, dass vor der Medikamentengabe ein Alkalitest mit Säurung nach 30 Min. zu beobachten war, I8 Min. nach Gabe von 20 mg Ad 25I kam es durch Natriumbikarbonat erst verzögert (2 Min.) zu einem sehr langsamen Anstieg der pH-Verschiebung auf pH 3,5.
Das Ausgangsniveau wurde nach I5 Min. wieder erreicht. Nachfolgend war eine reaktive Säurebildung zu beabachten. Die Wiederholung des Alkalitestes 37 Min. nach der Applikation von Ad 25I zeigte einen kurzen Alkalitest von 6 Min. mit gleichartiger Latenz bis zur pH-Verschiebung und langsamen Anstieg (Abb. 22). Dass Ad 25I peroraler wirksamer war, bewies der

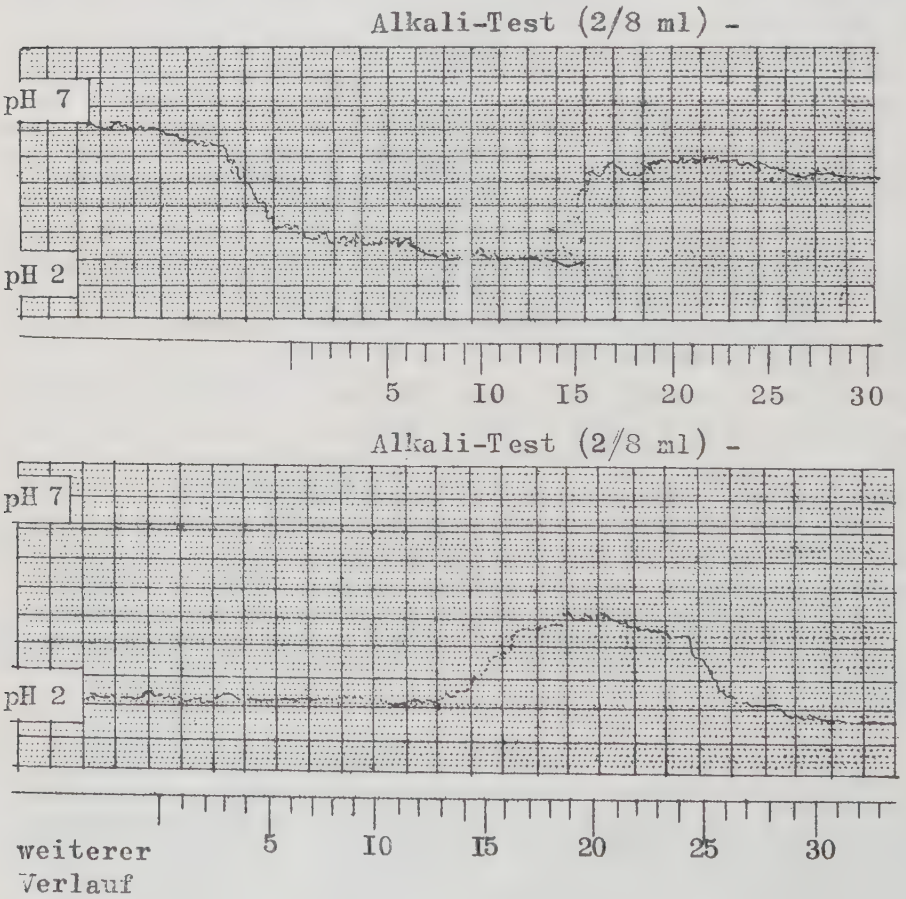


Abb.22 Endoradiosondenuntersuchung nach peroraler Applikation von 20 mg Ad 251 in einer Gelatinekapsel

4. Versuch (Sonde II7). Die typische Alkalitestreaktion ergab vor der Medikamentengabe eine Dauer von I5 Min, 6 Min.nach Medikamentengabe von 8 Min. und 42 Min. nach Ad 25I-Applikation von 45 Min. Das Ausgangs-pH wurde dann nicht mehr erreicht (Abb.23). Spontanverschiebungen des pH durch die Medikamentengabe in Kapselform haben wir nicht gesehen. Sie war nach den in vitro-Untersuchungen auch nicht zu erwarten, da nur die Pillenmasse eine Pufferkapazität aufwies.

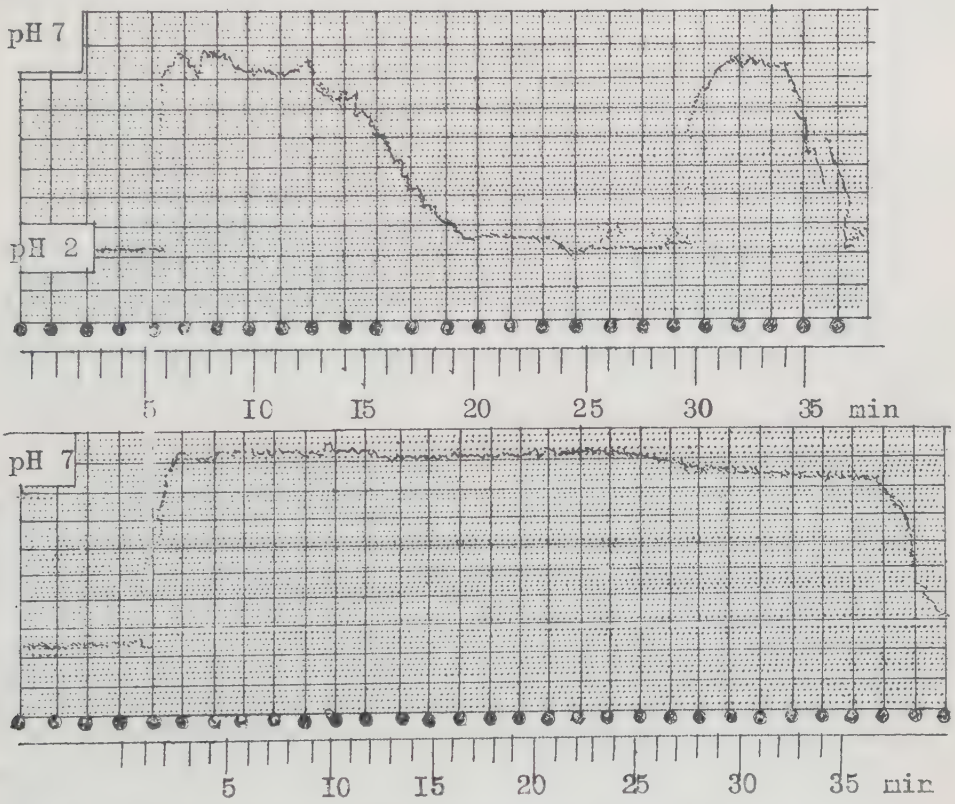


Abb. 23: Endoradiosondenuntersuchung nach peroraler Applikation von 20 mg Ad 25I in einer Gelatinekapsel

Die rektale Applikation erbrachte weitere Probleme. Bei 3 Untersuchungen mit 30 mg Ad 25I in Suppositorien und freier Endoradiosonde kam es einmal sofort und das 2. Mal verzögert mit der Alkaligabe zum Übertritt des Senders in das Duodenum Die 3. Voruntersuchung zeigte, dass die rektale Applikation des Spasmolytikums in 20 Min. eine Verlängerung der Alkalitestzeit bringen kann. Die Reaktion war 43 Min. nach Medikamentengabe noch nachweisbar.

Dauer des Alkalitestes betrug nach 20 Min. I5 Min., nach 42 Min. I0 Min., 60 Min. nach Ad 25I-Applikation war die Voralkalitestzeit mit nur angedeuteter pH-Verschiebung wieder nachzuweisen. Die Voruntersuchung lässt vermuten dass bei rektaler Applikation mit einer Latenz von 20 Min. zu rechnen ist. Nach I Std. scheint die Medikamentenwirkung wieder abgeklungen zu sein. Wichtigstes Ergebnis dieser Voruntersuchung ist, dass die Entleerung des Magens für Fremdkörper, z.B. in Form der Endoradiosonde, begünstigt wird.

Diskussion:

Die technischen Probleme der pH-Messung mit der Endoradiosonde sind nach den in-vitro-Untersuchungen gelöst . Gegenüber der Glaselektrode hat die Antimonelektrode einige Besonderheiten, die auch bei klinischer Anwendung zu berücksichtigen sind. Bei der verwendeten Endoradiosonde " Heidelberger Kapsel" ist die Kleinheit des Messsenders und die leichte Handhabung zur Aktivierung und Eichung bestechend . Einen besonderen Vorzug sehen wir u.a. auch in der Eichung direkt vor der Untersuchung. Die pH-Messwerte sind einfach an den Registrierkurven mit unserer Spezialskala abzulesen. Während das Messgerät sehr robust und dauerhaft war, erwies sich das Einlegen des Registrierpapieres in den Fallbügelschreiber als diffizil. Bei den uns zur Verfügung stehenden Geräten haben wir den Abstimmknopf durch einen Skalenknopf ersetzt. Neben der Wiedereinstelung bestimmter Abstimmungen konnte die Stellung stets kontrolliert und korrigiert werden. Die Geräteäderung in dieser Hinsicht wäre dringend zu wünschen.

Bei der Verwendung von pH-Messergebnissen in der klinischen Magendiagnostik wird die logarithmische Abhängigkeit zwischen pH und Titrationsazidität zu wenig beachtet. Im sauren Bereich kann die Messgenauigkeit mit der Endoradiosonde und Glaselektrode die Titration nicht ersetzen. Andererseits ist im Bereich zwischen pH 2 und pH 7 die Endoradiosonde weitaus empfindlicher als die Titration.

Eine Zusammenstellung der pH-Messergebnisse beim nüchternen Patienten von Henning, Heinkel, Gromotka und Landgraf zeigte bei der statistischen Auswertung dass ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Diagnosegruppen normale Magenschleimhaut; Oberflächengastritis und atrophische Gastritis bestand. Die Diagnosen waren durch die bioptisch-morphologische Untersuchung der Magenschleimhaut belegt. Diese Resultate basierten neben Messergebnissen mit der Glaselektrode auf Untersuchungen mit der " Heidelberger Kapsel". Wegen der Streuung der Einzelwerte lässt sich nur die atrophische Gastritis mit genügender Sicherheit von der Oberflächengastritis und normalen Magenschleimhaut unterscheiden, obwohl die Mittelwerts-differenz auch zwischen den beiden letzteren deutlich ist. pH-Werte zwischen 3 und 5 waren aber selten. Dieser Bereich konnte auch bei der jetzigen Untersuchung nur in Einzelfällen kurzzeitig gesehen werden. Entweder entwickelte sich bei indifferenten pH-Werten zwischen 3 und 5 im Beginn eine Säurung, oder die pH-Werte blieben nahe dem Neutralpunkt.

Man wird stets anstreben, die pH-Messergebnisse mit den Funktionsresultaten der klinischen Säureuntersuchung zu vergleichen. Die vorliegenden Befunde zeigen, dass eine gute Übereinstimmung zwischen Nüchtern-pH und Säuresekretionsvermögen nach klinisher Untersuchung besteht. Dieses gilt sowohl für die Mittelwerte einzelner Gruppen wie auch für die einzelnen untersuchten Patienten. Diagnostisch bedeutsam scheint ein Grenzwert von pH 2,5 zu sein. Bei fehlender Nüchternsekretion kann nach Legen einer Magenverweilsonde und Stimulation nach eine Superazidität (maximale Säurekonzentration über 50 mVal/I nach Koffeinreiz) entstehen, auch wenn nüchtern ein pH von 4,9 vorliegt. Im weiteren Verlauf wird dann aber bereits durch den Sondenreiz bei Nüchtern-pH-Messwerten um 4,0 die Säurung beobachtet. Die Resultate sind gut verständlich, wenn man die logarithmische Abhängigkeit von pH und Titrationsazidität berücksichtigt.
Wir glauben, dass die Nüchtern-pH-Bestimmung mit der Endoradiosonde ein wichtiger Bestandteil der modernen Magendiagnostik sein kann. Diese Aussage gilt streng genommen nur für den nicht stimulierten Magen hinsichtlich der Nüchtern pH-Werte, wobei als wenig anregend die Endoradiosondentechnik zu werten ist.

Neben der Beurteilung des pH im nüchternen Magen wird bei sauren Ausgangswerten der Bikarbonattest zur

Funktionsdiagnostik am nicht stimulierten Organ empfohlen (Nöller). Von den zahlreichen möglichen Messpunkten bei dem Alkalitest haben sich nur drei bewährt. Die pH-Verschiebung nach Alkaligabe ist ein Summeneffekt, der sich aus der vorhandenen Säurekonzentration und Säuremenge, der Motilität hinsichtlich der Durchmischung, der Entleerungsfunktion des Magens und der Sekretionsregulation vom Antrum und Duodenum aus ergibt. Man kann einen typischen Alkalitest beschreiben. Häufig werden aber atypische Verläufe beobachtet. Nöller betont, dass die Alkaliteste bei einzelnen Untersuchten gut reproduzierbar sind. Bei einer Alkaligabe von 5 ml n/10 Natriumbikarbonat ist eine langzeitige Alkalisierung nach den Berechnungen von Connell und Waters zu erwarten. Nöller beschreibt 21 Min. Alkalitestzeit als Mittelwert bei gesunden Probanden. Bei mehr als 500 gesunden Versuchspersonen fand er eine Streuung von 10 bis 48 Min. Wir glaubten, die Untersuchung physiologischer gestalten zu können, wenn wir nur 2 ml kaltgesättigte Natriumbikarbonatlösung gaben. Wählt man 10 ml Gesamtflüssigkeit, so ist es fraglich, ob eine sichere Durchmischung und Benetzung des pH-Messfühlers erfolgt. Die Variabilität der Alkaliteste ist sehr auffallend. Dass die Alkalitestzeit mit von der Magenentleerung abhängt, konnten wir durch klinisch-pharmakologische Untersuchungen beweisen.

Es ist noch nicht genügend geklärt, in welchem Mass die Magenentleerung, die Anregung der Magenmotorik und die Beeinflussung der Pylorusfunktion den Alkalitest beeinträchtigt. Nöller diskutiert einen langdauernden Verschluss des Pylorus. Wir fanden bei zahlreichen Alkalitesten die Beschleunigung des Übertrittes der freien Endoradiosonde aus dem Magen in das Duodenum. Dieses spricht gegen die Auffassung eines Pylorusverschlusses durch Alkaligabe. Die Untersuchungen mit fixierten Endoradiosonden sind u.E. unphysiologischer. Das Schlucken der an einem Faden befestigten Sonde ist unangenehmer als die Einnahme der freien Kapsel. Der Faden allein ist ein störender Fremdkörper, der auf die sekretionsfunktion beeinflussend wirken kann, wenn auch nicht in dem Grade wie ein Magenschlauch. Wir halten die drahtlose Registrierung der pH-Messwerte aus dem Magen-Darm-Trakt für den grössten Vorzug der Endoradiosonde. Auch bei kleinkalibrigen Zuleitungen für Glaselektroden, wie sie von Demling, Schmidt und Ottenjann, sowie Gromotka verwendet wurden, ist mit schwer schätzbaren Störfaktoren zu rechnen.

Bei dem Alkalitest sehen wir in dem Ausgangs-pH, der pH-Verschiebung und der Dauer der Alkalisierung die ein-

zigen messbaren Grössen. Noch auszuwerten ist, ob das Ausgangs-pH wieder erreicht wurde und ob überschiessende Säure nach der Alkalisierung entstand. In einzelnen Fällen ist es schwierig zu entscheiden, dass die pH-Verschiebung durch die Alkalizufuhr erfolgte, wenn die freie Endoradiosonde in den Darm übertritt. Beide Effekte können sich überlagern. Bei fraglichem Übertritt der Sonde in den Darm bewirkt die Säuregabe als n/10 HCl oder säurehaltige Medikamente, wie z.B. Citropepsin® im Magen eine Säurung, im Dünndarm die fehlende Beeinflussung des pH. Es bleibt dann retrospektiv zu beurteilen, ob der Alkalisierungseffekt zuvor eingetreten war, oder ob die pH-Verschiebung durch den Übertritt der Sonde in den Darm entstand. Eine volle Auswertung hinsichtlich der Säurebildungsleistung ist aber nicht möglich.

In der vorliegenden Untersuchung wurden auch die klinischen Diagnosen ausgewertet. Aus einer Superazidität nach dem Koffeinprobetrunk, dem Histamintest oder der Endoradiosondenuntersuchung mit einem Alkalisierungsversuch kann man nicht die Diagnose Ulcus duodeni stellen, nur weil bei diesen Kranken häufiger eine entsprechende Sekretionsanomalie gefunden wurde. Es besteht kein Zweifel, dass Ulcus-duodeni Patienten häufiger eine Superazidität zeigen, so dass signifikante Unterschiede zu kontrollgruppen nachweisbar sind (Baron) . Der umgekehrte Rückschluss, dass eine Superazidität das Vorliegen eines Ulcus beweist, ist nicht gerechtfertigt. Diese Frage ist u.E. entschieden. Der Vergleich von Histologie und Funktionsprüfung mit klinischen Verfahren gibt nur Hinweise auf den morphologischen Zustand, erlaubt jedoch keine Gastritisdiagnose mit genügender Sicherheit (Henning, Heinkel , Landgraf und Elster)

Es ist uns keine Mitteilung bekannt, in der zu verschiedenen Tageszeiten der Alkalitest ausgewertet wurde, b.z.w. die Frage beantwortet ist, ob man den Alkalitest auch nach Nahrungsaufnahme vornehmen kann. Normalerweise wird man Magenfunktionsuntersuchungen stets nüchtern vornehmen. Bei ambulanter Untersuchung tritt jedoch häufiger das Problem auf, die Magenfunktion an nicht nüchternen Patienten zu prüfen. Mit der freien Endoradiosonde lässt sich der Säuregrad im Magen sicher messen. Es war überraschend, dass nach der Nahrungsaufnahme pH-Werte zwischen 2 und 3 fanden. Nach den Messergebnissen von Henning , Kinzelmeier und Kimbel muss man nach der Nahrungsaufnahme im Magenlumen damit rechnen, dass kein saures pH im Aktivitätsbereich des Pepsins entsteht. Untersuchungen mit der Endoradiosonde haben besondere Aus-

sagekraft, weil der freie Messfühler als Fremdkörper wie Nahrung behandelt wird und durch die Peristaltik an die Magenwand gedrückt werden kann. Homogenisiert man z.B. eine Mittagsmahlzeit, so ist die Pufferkapazität so gross dass auch grössere Magensaftmengen nur das pH bis 5,3 verschieben. (Heinkel und Falk). Ob für die pH-Messung während der Verdauungsphase im Magen mit freiem pH-Fühler die Säuretopik der Magenwand eine Rolle spielt (Kinzlmeier, Denling und Mannuss! ist noch nicht geklärt. Mit der Glaselektrode hat Schmidt-Kessen das pH während des Tagesablaufes gemessen. Dabei kam es nach der Nahrungsaufnahme in einzelnen Fällen zu pH-Verschiebungen von I auf 4,5. 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme war das Nüchtern-pH wieder erreicht Diese Beobachtungen sind für unsere Fragestellung, wann der Alkalitest nach Nahrungsaufnahme gemacht werden kann, wichtig. Während bereits das Einnehmen eines Frühstückes den Alkalitest stört, ist 3 Stunden nach der Mittagsmahlzeit eine Ausgangslage erreicht, die es wieder gestattet, die Sekretionsfunktion mit dem Alkalitest zu prüfen. Wir erhileten 3 Studen nach der Mittagseinnahme die gleichen pH-Werte und Alkalitestzeiten wie beim nüchternen Patienten. Man darf entweder den nüchternen Patienten untersuchen, oder 3 Stunden nach der Nahrungszufuhr, auch am Nachmittag.

Für die Brauchbarkeit der Endoradiosondenuntersuchung wird der Vergleich mit Ausheberungsmethoden oft als Beweis gefordert. Wir haben versucht, klininisch experimentell hierzu Befunde zu erbringen. Durch Fixierung der Heidelberger Kapsel an der Magensonde Konnten wir die pH-Mess - werte mit den Titrationsresultaten in den einzelnen Aspirationsperioden nach Histamingabe vergleichen. Die Mittelwertskurve gleicht der theoretischen Abhängigkeit des pH von den Titrationsgraden im Magensaft und ist entsprechend logarithmisch. Die Korrelation ist besonders günstig, wenn man die maximale pH-Verschiebung und die höchsten Säuregrade miteinander vergleicht. Conell und Waters haben nach dem verstärkten Histaminreiz zuerst die Säuresekretion mit der Schlauchmethode und Aspiration des gesamten Sekretes untersucht und die Ergebnisse mit der nachfolgend applizierten Endoradiosonde in Beziehung gesetzt. Zuvor prüften sie, dass die Säuresekretionsstimulation in der zweiten halben Stunde anhielt. Es ergab sich eine signifikante Korrelation der beiden Resultate, wobei nicht ausgesagt werden kann, welche Methode für die Streuung verantwortlich ist. Man wird bei der Endoradiosondenuntersuchung mit den Alkalitest eine grössere Variabilität vermuten.

Es ist nicht verwunderlich, dass die pH-Messwertkurven im Magen während einer Sammelperiode des Magensaftes deutlich

schwanken. Zahllose Einzelmessungen in 2-Sek.-Abstand ergeben den Gesamtverlauf. Die Titration intigriert über Zeit und Volumen die Säure. Unsere Ergebnisse zeigen die grössten Schwankungen bei einem pH von 2,5. Sichere Beziehungen zwischen pH und Titration bestehen im stark sauren Bereich und bei pH-Werten über 5.

Kurzzeitige und langzeitige Schwankungen der pH-Messwerte lassen sich an den Messwertkurven ablesen. Die Bedeutung dieser subtilen Auswertung ist noch nicht festgelegt. Eine Abhängigkeit der Schwankungen von dem Säuresekretionsvermögen nach Titrationsergebnissen beurteilt, lag vor. Bei sehr aktiver Säuresekretion und bei fehlender Azidität waren die Schwankungen gering. pH-Werte bis zum Neutralpunkt sahen wir auch bei saurem Mittelwert. Es bleibt die Frage offen, ob eine regionale alkalische Sekretion, wie sie von Laubling , Bernier und Mitarbeiter betont wird, hierbei eine Rolle spielt. Von grösstem Einfluss scheint auch die Säuretonik des Magens zu sein (Kinzlmeier, Demling, Mannuss). In den verschiedenen Magenbereichen lassen sich unterschiedliche pH- Werte messen. Nach Gromotka sollen die Abweichungen aber nicht mehr als I pH-Einheit betragen.

Ein Vergleich von Säuretitration mit den intragastralen pH-Werten und freiem pH-Messfühler zeigte, dass Diskrepanzen grösser und häufiger werden. Neben der Verstärkung der obengenannten Faktoren glauben wir, dass der Übertritt der Sonde in den Darm wesentlichste Fehlerquelle ist. Besonders wichtig ist aber, dass man auch bei fehlender Säuresekretion nach dem Titrationsergebnis pH-Messwerte unter 2 ermitteln kann.
Für die Beeinflussung der Gesamtazidität des Magensaftes ist dann die sezernierte Säuremenge zu gering.

Klinisch-pharmakologische Untersuchungen wurden mit der Endoradiosonde bereits mehrfach beschrieben. Heinkel und Gerner haben die Möglichkeiten aufgezählt und an verschiedenen Beispielen demonstriert. Nöller berichtete über die Wirkungsbeurteilung von Antazida und Spasmolytika. Bei der vorliegenden Untersuchungsreihe wurde das Vagolytikum Diphenylessigsäure-tropinium-methyl-bromid (Ad 25I! geprüft und die Erfahrungen mitgeteilt. Eine neuartige Summenbeurteilung verschiedener Einzeluntersuchungen lässt auf der Basis des Alkalitestes die Wirkungsdauer, den Wirkungseintritt und das Maximum der Wirkung

analysieren. Die pharmakologische Wirkung kann bei peroraler Applikation durch die Substanz oder die Tablettenmasse beeinflusst werden, wie es beim Ad 25I der Fall war. Es wurde ein Alkalisierungseffekt gesehen, der nicht auf eine Sekretionsbeeinflussung zurückzuführen war. In einzelnen Fällen gelang es Nöller, bei Kombinationspräparaten von Antazida und Vagolytika beide Komponente durch den unterschiedlichen Wirkungseintritt zu differenzieren. Bei oraler Gabe und Untersuchung mit freier Endoradiosonde sowie bei rektaler Applikation kann die Entleerung des Magens für die Endoradiosonde wesentlich begünstigt werden, so dass mit dem vorzeitigen Übertritt des Senders in den Darm eine Testmöglichkeit nicht mehr besteht. Dennoch halten wir bei grösserer Erfahrung die Untersuchung mit freiem pH-Messfühler für besonders interessant. Der Aussagewert streikt, weil Störfaktoren durch die Fixierung weniger in Erscheinung treten. Sonst könnten Glaselektroden mit dünnkalibrigen Zuleitungen verwendet werden . Ein Teil der Untersuchungen misslang durch den vorzeitigen Austritt des Senders. Weitere orientierende Untersuchungen zeigen aber, dass die Substanz Ad 25I, oral oder rektal appliziert, in der Lage ist, die Säuresekretionsleistung zu beeinflussen. Bei der Auswertung der Teste muss man auch die Motilität hinsichtlich des Durchmischungvermögens und die Entleerung des Magens für Flüssigkeit beachten. Sowohl bei freie Sonde, wie bei angebundenem Messfühler wird ein Summeneffekt dargestellt. Dieses braucht aber kein Nachteil zu sein.

Unsere klinisch-pharmakologischen Untersuchungen sollten keine Wertigkeitsbeurteilung verschiedener Präparate sein . Es war angestrebt, nur die Möglichkeiten und Grenzen sowie die Fehler bei derartigen klinisch-pharmakologischen Prüfungen mit der Endoradiosonde zu demonstrieren.

Zusammenfassung

Das pH des Nüchtermagensaftes zeigte bei 4I Untersu - chungen mit der Endoradiosonde eine gute Korrelation zur titrimetrischen Säurebestimmung. Bei pH-Werten unter 2 ist meist mit einer gesteigerten oder normalen Säuresekretion zu rechnen. pH-Werte über 3 sprechen für eine Anazidität.

Der Alkalitest nach Nöller soll Aussagen über das Säurebildungsvermögen im Magen ermöglichen. Von zahlreichen Messpunkten und Messzeiten bewährte sich nur die Nüchternazidität, die pH-Verschiebung nach Alkaligabe, die Zeit des Plateaus nach der Alkalisierung und die Zeit bis zur Rückkehr zur Ausgangslage. Man kann zusätzlich noch gut beurteilen, ob rea-

ktiv überschiessend Säure gebildet wurde. Verlaufsformen bei dem Alkalitest sind nicht einheitlich. Man muss mit einer grösseren Variabilität rechnen. Eine Korrelation zur Säuresekretionsleistung, mit der Sondentechnik geprüft, war bei den vorgelegten Resultaten nur mässig. Der Alkalitest ist 4 Stunden nach Nahrungsaufnahme aussagefähig. Wir fanden bei II Patienten die gleichen Untersuchungsergebnisse wie im Nüchternzustand.

Bei 20 Patienten wurde kontinuierlich das pH mit einer an dem Magenschlauch fixierten Endoradiosonde aufgezeichnet, um die pH-Werte zu den Titrationsergebnissen in Beziehung zu setzen. Wir sahen die Abhängigkeit des pH von der Titrationsazidität mit einer erwarteten Streuung Die Variabilität war geringer bei sehr saurem Mageninhalt (pH $<$ I) und bei schwach-sauren Proben. Vergleichend wurden die Titrationsergebnisse von 200 Sammelperioden mit dem mittleren pH, den kurzzeitigen und langzeitigen pH-Schwankungen ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die Titration als intigrierender Wert über die Sekretion deutlich von dem aktuellen pH zu einzelnen Zeitpunkten abweichen kann. Auch bei hoher Titrationsazidität sind kurzzeitige pH-Werte bis über 6 zu erwarten. I4 Untersuchungen mit Histamin als Sekretionsreiz und freier Endoradiosonde neben dem Magenschlauch zeigten gleichartige Ergebnisse wie mit fixierter Endoradiosonde. Einzelne Teste brachten aber auffallende Abweichungen. Man muss annehmen, dass die Sonde bei diesen Versuchen bereits in das Duodenum übergetreten war.

An dem Beispiel des Vagolytikum Diphenylessigsäure-tropinium-methylbromid (Ad 25I) wurden Möglichkeiten und Fehler der klinisch- experimentellen Untersuchungen geprüft. Mit dem Alkalitest nach Nöller lässt sich aus einem Summendiagramm die Zeit des Wirkungseintrittes, des Wirkungsmaximums und der Abklingphase ermitteln. Bei peroraler Gabe ist die direkte Beeinflussing des pH zu kontrollieren. Peroral und rektal applizierte Pharmaka können den Übertritt der Endoradiosonde in den Darm beschleunigen. Letzteres wurde bei 3 von 6 Untersuchungen mit Suppositorien beobachtet.

Die Endoradiosonde ist ein Gerät zur exakten und kontinuierlichen pH-Messung im Magen-Darm-Trakt. Für die klinische Diagnostik steht die Beurteilung des Nüchtern-

pH- im Vordergrund. Weitere Funktionen sind mit dem Alkalitest nach Nöller zu prüfen. Die intragastrale ph-Messung nach Histamininjektion bringt bei funktionstüchtiger Magenschleimhaut keinen Vorteil. Man sieht hinsichtlich der Mittelwerte die theoretische Abhängigkeit von pH und Titrationsazidität, wobei die Titration im sauren Bereich, die pH-Werte im schwach-sauren Bereich grössere Ausschläge zeigen. Mit dem Alkalitest lässt sich auch der pharmakologische Effekt säuredämpfender Mittel beweisen

L i t e r a t u r

Baron, J.H. : The Relationship Between Basal and Maximum Acid output in Normal Subjects and Patients with Duodenal Ulcer
Clin.Sci. 24 (I963) 357-370

Conell, A.M., Waters,T.E.:
Assesment of Gastric Functio by pH Telemetring Capsule.
The Lancet I964 August I, (I964), 227-230

Demling,L, Schmidt,H.J.:
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. 66 Kongress I960, 494-498

Gromotka,R., Heinkel,K., Fahsold, W. :
Die therapeutische Beeinflussung der Magensäuresekretion-Stimulation und Hemming 5.Praktischer Gastroenterologischer Fortbildungskurs über aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und Therapie von Verdauungskrankheiten, Erlangen, 7./8.Nov.I964

Heinkel,K., Baumer,A.:
Kritische Bemerkungen zur sondenlosen Magenfunktionsprüfung mit "Desmoidpillen"
Das Ärztl. Laboratorium 2 (I956), 387-389

Heinkel, K., Falk, W.: in Heinkel,K.: Die Therapie der exkretorischen Pankreasinsuffizienz
Therapie der Woche 7 (I957) I96-I99

Heinkel, K., Gerner, G.:
Klinisch-pharmakologische Untersuchung mit der Endoradiosonde
Vortrag 7e Congrés International de Gastro-Entérologie Brüssel I964

Heinkel, K., Henning, N.:
Die Bewertung von Aziditätsbestimmungen des Mageninhaltes im Lichte bioptisch-histologischer Untersu - chungen
Dtsch.Med.Wschr. 82 , (I957), 69I-694

Heinkel, K., Zörcher,G.:
Schlauchlose pH-Messung im Magen-Darm-Kanal Zschr.f.Gastroenterologie I (I963) 74-76

Henning, N,: Über die Gastropathia neurogenica. In F. Meythaler:Aktuelle Themen der inneren Medizin und ihre Grenzgebiete, Stuttgart I959 S.2I8

Henning, N., Heinkel,K.Gromotka,R., Langraf,J.:
Die Magenfunktionsbeurteilung und ihre diagnostischer Wert zur Gastritiserkennung 5. Praktischer Gastroenterologischer Fort-bildungskurs über aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und Therapie von Verdauungskrankheiten, Erlangen, 7./8. Nov. I964

Henning,N., Kinzlmeier,H.,Demling,L.:
Fortlaufende Registrierung verschiedener Magenfunktionen beim Menschen unter Einfluss von Sekretions-und motilitätsfördernden Substanzen:
Z.ges.exp.Med. II8 (I952),I77

Henning,N., Kinzlmeier,H.,Kimbel,K.H:
Die H-Ionenkonzentration im Magen während der Verdauung.
Gastroenterologia (Basel) 8I , (I954), 284

Kinzlmeier,H., Demling,L., Mannuss,E.:
Über die Säuretopik der menschlichen Magenschleimhaut
Z.ges.inn.Med. 7 (I952) 5I6

Katsch,G., Pikkert,H.:
Handbuch der Inneren Medizin, 4.Auflage, Band III, I, S. 273

Lambling,A., Bernier,J.J., Badoz-Lambling,J.:
Azidimetrische Analyse des Mageninhaltes bei fraktionierter Aspiration und Histaminstimulierung
Triangel, Sandoz-Z.f.Med.Wiss. 4 (1960), 277

Nöller, H.G.: Die Endoradiosonde zur elektrischen pH-Messung im Magen und ihre klinische Bedeutung Dtsch.Med.Wschr. 39 (1960), 1707-1712

Nöller,H.G., Buchheim,E.:
Die antazide Wirkung von Magnesiumaluminathydrat (intragastrale Messungen mit der Heidelberger Kapsel)
Med.Klinik 9 (1964) 342-345

Nöller, H.G., Khodabakhsh,G.:
Die Säurebildungsleistung des Magens und ihre Individualstreuung
Fortschr. d. Med. 82 (1964) 264-268

Sahli: Correspondenzbl.f.Schweizer Ärzte 1905, Nr. 8 u. 9, zit. bei Kemp R.C. Diseases of the Stomach, Intestines and Pancreas, Philadelphia and London, 1917

Schmidt-Kessen,W.: Milieueinflüsse auf die Magenfunktion
Arch. f. phys. Therapie 9 (1957) 180-184